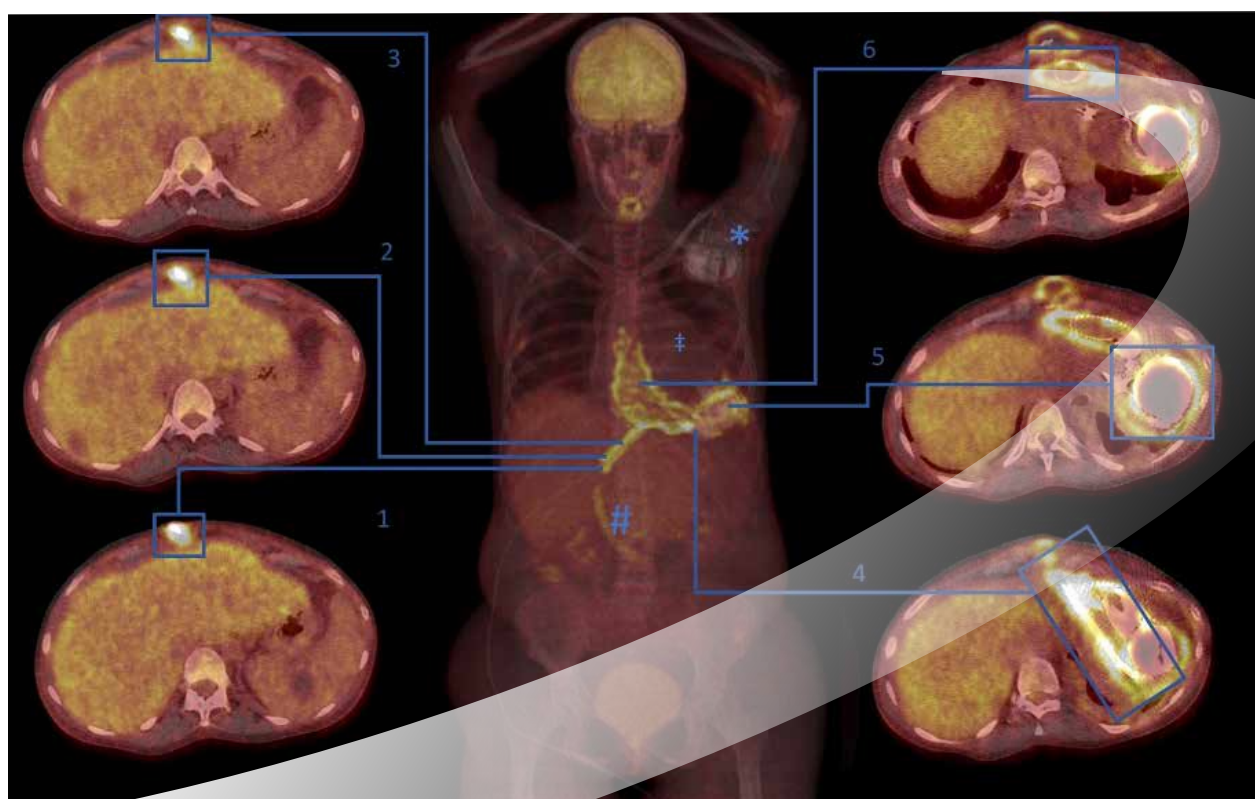


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



Case report:
Osmotische demyelinisatie syndroom en [^{18}F]FDG PET/CT

Richtlijnbespreking:
Het werken met therapeutische doses radionucliden

Oorspronkelijk artikel:
Dose Rate Levels in Patients Undergoing
[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Therapy

A visionary approach to fight cancer



INHOUD

CASE REPORT

Focal Hypermetabolism in the Pontine Region: a Coincidental Finding on [¹⁸F]FDG PET/CT that May Demonstrate Osmotic Demyelination Syndrome

R.S. Puijk, S.G.F. Erdkamp, J.A.F. de Jong, P.C. Baars

2704

LEERSTOEL TOEGELICHT

Nucleaire beeldvorming en therapie in immuno-oncologie

S. Heskamp

2706

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

De combinatie van ziekenhuisfarmacie en nucleaire geneeskunde voor gepersonaliseerde behandeling van patiënten met kanker

M. Lub-de Hooge

2708

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Dose Rate Levels in Patients Undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Therapy

L.W. van Golen, A. Rulof, L.W.M. van Kalmthout, M.G.E.H. Lam, C.A.T.M. Leijen, A.J.A.T. Braat

2711

RICHTLIJNBESPREKING

Het werken met therapeutische doses radionucliden - potentiële blootstelling voor derden: a game changer

N.C. Veltman, S. Rijnsdorp, D.W. Rook, T. van der Goot, D.B.M. Dickerscheid, B.C. Godthelp

2718

CWO VOORJAARSSYMPIOSIUM NVNG

Online wetenschappelijke vergadering NVNG:

Radionuclide therapie

2724

PROEFSCHRIFTEN

Technical Development of Interventional Nuclear Imaging

M.M.A. Dietze

2729

Spicing Up Prostate Cancer Theranostics

L.W.M. van Kalmthout

2731

A New Light on Prostate Cancer

J. olde Heuvel

2734

Parathyroid Gland Detection in Hyperparathyroidism with [¹⁸F]fluorocholine PET/CT

W.A.M. Broos

2737

IN MEMORIAM

In Memoriam: Marion Hendriks-de Jong

2740

DIENT IN DE KIJKER

Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam

2742

UIT DE OUDE DOOS

De dynamiek van de mobiele PET periode

2747

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2752

Het lot van het werkpaard

Zoals we gewend zijn volgen de ontwikkelingen in de Nucleaire Geneeskunde elkaar in rap tempo op. Waar in de afgelopen jaren met veel succes de PSMA-tracers voor het grote 'publiek' beschikbaar zijn gekomen, en passant de richtlijnen voor (re)stadiëring van het prostaatkarcinoom opschuddend, rammelen nu de volgende veelbelovende innovaties aan de deuren van de kliniek.

Uiteraard springt als eerste in het oog de introductie en vergoeding van [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 behandeling, waarvoor de verwachtingen zeer hoog gespannen zijn. Deze therapie gonst in de behandelgangen van de oncologie poli, niet in de minste plaats aangejaagd door patiënten die deze behandeling reeds in Duitsland hebben ondergaan en de positieve ervaringen mee hebben gebracht naar huis. Het kan niet lang meer duren tot de verantwoordelijke instanties voldoende bewijs verzamelen om positief te beslissen en de deur open te zetten voor een volgende 'game changer' binnen de prostaatoncologie.

Daarnaast kijken we met belangstelling naar de groeiende hoeveelheid radiofarmaca die imaging op de PET/CT voor nieuwe indicaties en zonder al te grote aanpassingen in de logistiek mogelijk maken. Te denken valt aan Na[^{18}F]F, een radiofarmacon dat weliswaar al wat langer beschikbaar is, maar pas de afgelopen jaren snel populairder aan het worden is. Een mogelijke verklaring hiervoor is wellicht de toename van het aantal beschikbare PET/CTs, ook in de regionale ziekenhuizen en het daarmee aanboren van een groep patiënten die gebruikelijk met hun klachten in deze kleinere ziekenhuizen worden geholpen. Of de introductie van [^{18}F]flurpiridaz, nu toch echt op het moment van doorbreken naar de kliniek, ook bij uitstek een product voor deze ziekenhuizen, met hoge aantallen myocardscans nu en in de toekomst.

Zeër bemoedigend, al deze ontwikkelingen, dat maakt ons vakgebied bij uitstek de moeite waard. Maar wel uitsluitend voor domeinen binnen de therapie en de PET/CT, en niet voor 'good old' gammacamera, het oorspronkelijke werkpaard van onze afdelingen. Met uitzondering van de vrij recente introductie van CZT (Cadmium Zinc Telluride) technologie als mogelijkheid voor SPECT/CT systemen, ligt de laatste innovatie op deze machines diep weggestopt in ons geheugen. Was het het gebruik van SPECT/CT voor de perfusiescan? Of de introductie van half time imaging? Hoe dan ook blijft het al een tijdje angstvallig stil op gammacamera gebied. De PET/CT is in menig ziekenhuis wellicht al gepromoveerd van luxepaard naar werkpaard.

Wat is dan het lot van ons oorspronkelijke werkpaard? Zal dit over vijf jaar zijn verwezen naar de oude doos, of blijft het voor bepaalde indicaties nog nodig over een gammacamera te beschikken? Crux in deze is de beschikbaarheid van alternatieven voor - pak 'm beet - renografie of sentinel node scintigrafie. Vooralsnog lijken deze niet beschikbaar, maar veranderingen kunnen snel gaan. De vervangingsbegroting voor 2022 is echter al ingeleverd en vermoedelijk heeft het werkpaard nog wel een plekje in de nieuwe stal weten te bemachtigen. Maar de stal wordt kleiner en het strobed van de andere paarden groter. Wie het lot van het werkpaard kan voorspellen nodigen wij van harte uit.

Ondertussen richten wij ons weer op de dagelijkse praktijk. Na een casusbespreking betreffende pontiene myelolinolyse op een [^{18}F]FDG-PET/CT volgt een richtlijnbespreking van collega Veltman et al. betreffende het werken met therapeutische doses radionucliden en een daarop aansluitend artikel van van Golen et al. over dosistempo metingen na [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapie. Vervolgens een drietal interessante proefschriften betreffende prostaatkanker behandeling en detectie van bijschildklieradenomen met [^{18}F]fluorocholine-PET/CT. Daarnaast beschrijft Dietze in zijn proefschrift een nieuwe hybride SPECT/CT - de uitzondering die de regel bevestigt - voor gebruik op de operatiekamer. Sinds 1 maart van dit jaar mag de redactie van het tijdschrift beschikken over de kwaliteiten van een hoogleraar in de persoon van Sandra Heskamp (zelfs de jongste hoogleraar

ooit werkzaam aan het Radboudumc) en zij zal dan ook haar opdracht toelichten in deze editie van het tijdschrift. Voorts is er een interview met collega hoogleraar prof. Lub-de Hoge in het kader van de rubriek Onderzoeker in de kijker. Tot slot zijn er de abstracts van de voorjaarsvergadering, wordt de afdeling nucleaire geneeskunde van het Maasstad Ziekenhuis nader geïntroduceerd en is er weer een 'oude doos' betreffende het tijdperk van de mobiele PET camera, ook een gewezen paard van de nucleaire geneeskunde. Dat dat lot de gammacamera gespaard blijft.

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos

Coverfoto:

Semi-kwantitatieve analyse t.b.v. vaststellen linkerventrikel device gerelateerde infecties. Het beeld komt uit abstract "The value of [^{18}F] fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography for the diagnosis of device related infections in patients with a Left Ventricular Assist Device: A dual centre study" van D. ten Hove et al.



Focal Hypermetabolism in the Pontine Region: a Coincidental Finding on [¹⁸F]FDG PET/CT that May Demonstrate Osmotic Demyelination Syndrome.

R.S. Puijk, MD^{1,2}; S.G.F. Erdkamp, MD¹; J.A.F. de Jong, MD¹; P.C. Baars, MD¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam,

²Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Centres (location VUmc), Amsterdam

Abstract

We report a case of a patient with complaints of progressive back pain while being suspected for bacterial arthritis of the left ankle. The [¹⁸F]FDG PET/CT confirmed an arthritis of the left tibiotalar joint without signs of spondylodiscitis. As coincidental finding, remarkably high [¹⁸F]FDG uptake in the pontine region was demonstrated while the patient was not having significant neurological symptoms. The patient appeared to be familiar with alcohol abuses and mild electrolyte disorders (incl. hyponatremia) when admitted to the hospital. Although MRI did not demonstrate the typical signal characteristics, one should always consider osmotic demyelination syndrome (ODS), formerly called central pontine myelinolysis (CPM), in patients with focal high [¹⁸F]FDG uptake in the pontine region and a recent history of overly rapid correction of hyponatremia.

Case report

A 60-year old male patient known with alcohol abuses was admitted to the emergency room with complaints of fever and progressive pain of his red, swollen left ankle. Laboratory tests revealed an elevated C-reactive protein level, leucocytosis and electrolyte disorders, including a mild hyponatraemia (132 millimol per liter). Upon inquiry, he also appeared to have thoracic back pain suspicious for (secondary) spondylodiscitis. Conventional imaging of the thoracic

spine showed no abnormalities. Several days after hospitalization an additional Positron Emission Tomography (PET) with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose ([¹⁸F]FDG) computed tomography (CT) was performed which demonstrated an arthritis of the tibiotalar joint and focal high uptake in the vertebral body of L2 without involvement of the intervertebral discus, referred to as active degeneration with an insufficiency wedge fracture of the endplate. As coincidental finding, an area of high uptake in the pontine region was seen while the patient was not showing any neurological

symptoms (figure 1). Differential diagnostic considerations at that time were osmotic demyelination syndrome (ODS) or acute pontine ischemia. Additional magnetic resonance imaging (MRI) images are shown in figure 2.

Discussion

ODS refers to acute demyelination seen in the setting of rapidly corrected electrolyte disturbance, typically in case of a hyponatremia (serum level < 120 millimol per liter) (1). This potentially lethal syndrome could damage the central pontine tissue as well as extrapontine structures. Clinical

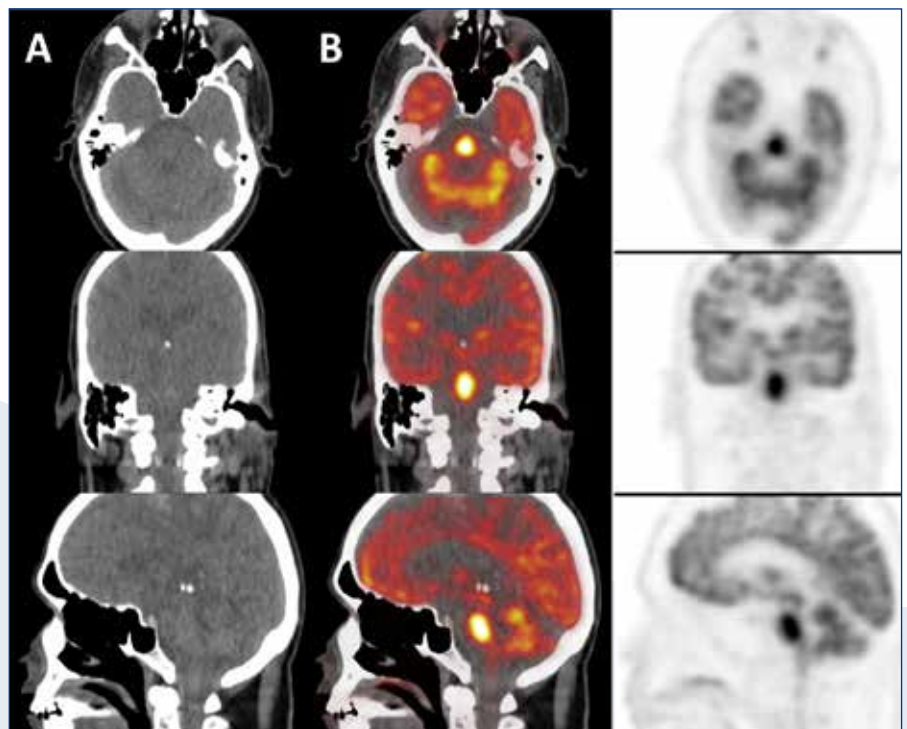


Figure 1. Non-enhanced low-dose computed tomography (CT) images showing no signs of ischemia or intracranial haemorrhage (A). [¹⁸F]FDG-PET/CT transaxial, coronal and sagittal images with high uptake in the pontine region (B).

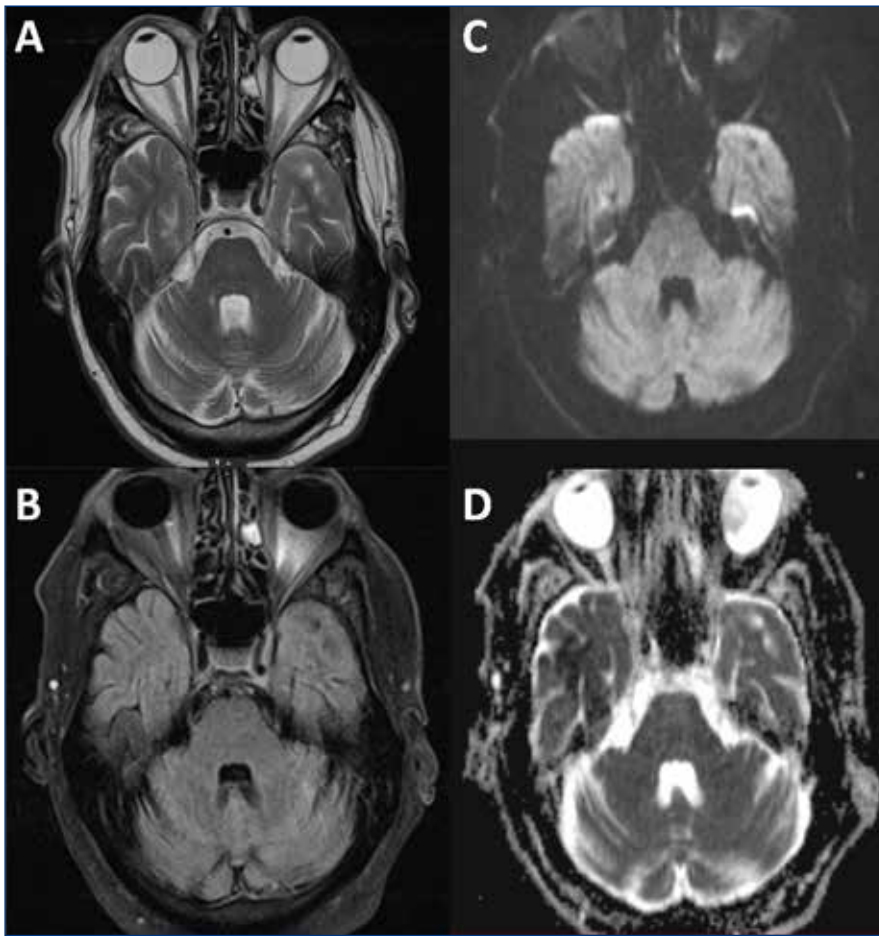


Figure 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of the cerebrum. Subtle T2/FLAIR hyperintense signal in the pons (A+B), which corresponds to a small area of diffusion restriction (C) with signal loss on the apparent diffusion coefficient (ADC) image (D).

References

1. Ismail FY, Szóllics A, Szóllics M, Nagelkerke N, Ljubisavljevic M. Clinical Semiology and Neuroradiologic Correlates of Acute Hypernatremic Osmotic Challenge in Adults: A Literature Review. *Am J Neuroradiol* 2013;34:2225-32
2. Seniaray N, Verma R, Ranjan R, Belho E, Mahajan H. Early diagnosis of Osmotic Demyelination syndrome with 18-FDG PET CT. *J Nucl Med* 2019;60 (supplement 1):1468
3. Ho VB, Fitz CR, Yoder CC, Geyer CA. Resolving MR features in osmotic myelinolysis (central pontine and extrapontine myelinolysis). *Am J Neuroradiol* 1993;14:163-7

symptoms may present in phases starting with acute encephalopathy followed by transient improvement and ultimately resulting in spastic quadriparesis, pseudobulbar palsy, coma and death.

In the acute setting, [^{18}F]FDG-PET/CT may demonstrate high uptake in the affected cerebral region (2). On MRI, the earliest change (<24h) is seen on diffusion weighted images (DWI) showing diffusion restriction (and signal loss on apparent diffusion coefficient images [ADC]) in the affected area (3). T2-weighted images

and FLAIR-images are typically showing hyperintense signals in the affected area, although it may take up to two weeks to develop.

Although laboratory tests did not show severe hyponatraemia and MRI only demonstrated subtle signal changes, this case report emphasizes the possibility of early recognition of ODS on [^{18}F]FDG-PET/CT, as demonstrated by a focal area of high metabolisms in the pontine region.

r.s.puijk@olvg.nl ♦

Nucleaire beeldvorming en therapie in immuno-oncologie



Sinds 1 maart 2021 bekleedt prof. dr. Sandra Heskamp de leerstoel "Nucleaire beeldvorming en therapie in immuno-oncologie" aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Wij vroegen prof. Heskamp naar het doel en de relevantie van haar leerstoel.

De introductie van immunotherapie heeft ertoe geleid dat de behandeling van patiënten met kanker de afgelopen jaren aanzienlijk is verbeterd. Eén van de voornaamste voorbeelden van immunotherapie zijn immuun checkpoint remmers. Dit zijn antilichamen die de rem van de eigen afweercellen afhalen, waardoor deze cellen vervolgens tumoren kunnen opsporen en opruimen. Hoewel zeer veelbelovend heeft slechts een deel van de kankerpatiënten daadwerkelijk baat bij deze middelen. Daarnaast kunnen ernstige bijwerkingen optreden en zijn de behandelkosten hoog. Op dit moment is het onvoldoende duidelijk welke factoren bepalen of een patiënt wel of geen goede respons krijgt en

welke combinatie van verschillende therapieën de uitkomst kunnen verbeteren. Het doel van mijn leerstoel is het ontwikkelen van innovatieve nucleaire beeldvormende technieken en behandelingen om immunotherapie voor patiënten met kanker effectiever en persoonsgerichter in te zetten.

Nucleaire beeldvorming biedt unieke mogelijkheden om beter inzicht te krijgen in de biologie van tumoren. De effectiviteit van immunotherapie is afhankelijk van verschillende factoren waaronder eigenschappen van de kankercellen zelf en het micromilieu waarin zij zich bevinden. Het micromilieu is complex en bestaat o.a. uit bloedvaten, afweercellen, fibroblasten, signaalmoleculen en extracellulaire matrix. Een slechte doorbloeding kan bijvoorbeeld leiden tot hypoxie (lage zuurstofconcentratie) waardoor tumorcellen resistent worden tegen conventionele behandelingen zoals chemotherapie en externe bestraling. Daarnaast ontstaat er in deze hypoxische gebieden een zuur tumor micromilieu, waarin de werking van bepaalde afweercellen geremd wordt. Dit kan leiden tot resistentie tegen immunotherapie. Met behulp van nucleaire beeldvorming ga ik de relatie tussen het tumor micromilieu en respons op immunotherapie bestuderen. Hierbij ben ik specifiek geïnteresseerd in de effecten van hypoxie en het gedrag van CD8+ T-cellen, belangrijke effectorcellen in de anti-tumor immuunrespons. Daarnaast is nucleaire beeldvorming een uitstekende technologie om in een vroeg stadium van medicijnontwikkeling het in vivo gedrag van deze middelen te bestuderen. Door nieuwe immunotherapeutica radioactief

te labelen is het mogelijk om de verdeling van het middel in proefdieren en patiënten te bepalen en te onderzoeken in welke organen het effectief is (bijvoorbeeld tumor, lymfeklieren) en in welke organen het mogelijk bijwerkingen veroorzaakt.

Nucleaire therapie is een behandeling om tumoren heel specifiek te bestralen met behulp van therapeutische radiotracers. Dit maakt het mogelijk om bij patiënten met gemetastaseerde kanker een hoge stralingsdosis in de verschillende tumor leasies af te leveren terwijl gezond weefsel gespaard blijft. Deze behandeling leidt tot stralings-geïnduceerde celdood en creëert potentieel een immunogeen micromilieu waardoor tumoren gevoeliger worden voor immunotherapie. Deze effecten zijn voor externe radiotherapie deels beschreven maar het is onduidelijk in hoeverre dit rechtstreeks vertaald kan worden naar radionuclide therapie omdat we hier gebruik maken van met name alfa- en betastraling in plaats van conventionele gammastraling. Tevens is de dosis, duur, dose-rate en eventuele fractionering wezenlijk anders, wat gevolgen heeft voor de biologische effecten in tumorweefsel. In het kader van radionuclide therapie zijn alfadeeltjes zeer interessant omdat ze vanwege hun korte dracht en hoge energie in staat zijn om direct ernstige DNA schade aan te brengen, onafhankelijk van de zuurstofconcentratie in de tumor. Dit maakt ze mogelijk geschikt om hypoxische tumorcellen te behandelen die normaal gesproken resistent zijn tegen conventionele bestraling en immunotherapie. Hoe effectief radionuclide therapie werkt, wat de effecten zijn op tumor immuno-

micromilieu, en wat de optimale condities zijn om de effectiviteit van immunotherapie te versterken is grotendeels onbekend en zal onderdeel zijn van mijn onderzoek de komende jaren.

Onderzoek naar de rol van nucleaire beeldvorming en therapie binnen de immuno-oncologie vraagt om een multidisciplinaire aanpak waarbij (radio)chemici, biologen, immunologen, nucleair geneeskundigen, oncologen en andere klinici en onderzoekers nauw samenwerken om hun expertise te

bundelen. Fundamentele vragen kunnen onderzocht worden in cellen en geavanceerde muismodellen, maar uiteindelijk is een vroege translatie naar de patiënt essentieel om te waarborgen dat het uitgevoerde onderzoek ook relevant is voor de dagelijkse klinische praktijk.

De oratie van prof. dr. Sandra Heskamp zal plaatsvinden op donderdag 31 maart 2022 om 15:45 aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

sandra.heskamp@radboudumc.nl ♦



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Voor volledige informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.

Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (¹⁸F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** VIZAMYL is een radiofarmacum geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β -amyloidplaques 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:** Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (¹⁸F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolumen mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml.

Wijze van toediening: VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (¹⁸F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. 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. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen).

BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK: Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (¹⁸F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (¹⁸F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β -amyloidplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β -amyloidplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. 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 MroCT-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 dementiën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (¹⁸F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervalsing, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente geregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PET-radioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacum bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (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. Dit radiofarmacum bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN: Anafylactoïde reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmacum voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R.). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiter gedateerd 11 maart 2020.

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.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of tel. (+31) 040 2991000.

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

© 2020 General Electric Company.

GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

De combinatie van ziekenhuisfarmacie en nucleaire geneeskunde voor gepersonaliseerde behandeling van patiënten met kanker

Interview met prof. dr. Marjolijn Lub-de Hooge



Marjolijn Lub-de Hooge (Amersfoort, 1974) heeft de opleiding Farmacie gevolgd aan de Universiteit Utrecht. In 1999 is ze verhuisd naar Groningen voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Academisch Ziekenhuis Groningen, welke zij combineerde met de verantwoordelijkheid als apotheker voor de radiofarmacie binnen de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Na haar registratie als ziekenhuisapotheker en het afronden van haar promotieonderzoek getiteld "New receptor targeted drugs: pharmaceutical aspects and molecular imaging" heeft zij binnen de afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie (KFF) diverse portefeuilles gehad, waaronder die van hoofd sectie Patiëntenzorg. Maar de radiofarmacie en haar onderzoek met radioactief gelabelde antilichamen lopen als rode draad door haar carrière. Op dit moment werkt zij als ziekenhuisapotheker en tevens opleider en hoogleraar Ziekenhuisfarmacie aan het UMC Groningen.

Je bent in december 2020 benoemd tot hoogleraar Ziekenhuisfarmacie, in het bijzonder personalised medicine in de oncologie. Kun je toelichten wat het doel is van de leerstoel?

Veel kankerpatiënten reageren niet langdurig op behandeling met gerichte of immuuntherapieën. Dit kan verschillende redenen hebben. De medicijnen bereiken bijvoorbeeld de tumor of metastasen niet, er is geen of beperkte doeleiwit expressie, T-cellen infiltreren de tumor niet of worden niet geactiveerd. Het blijft een uitdaging om patiënten te identificeren die waarschijnlijk baat zullen hebben bij deze therapieën, dus we hebben hulpmiddelen nodig om de therapie te begeleiden en daarmee te individualiseren.

De leerstoel richt zich op de ontwikkeling, evaluatie én translatie van strategieën ten behoeve van geneesmiddelontwikkeling en personalised medicine binnen de oncologie. De specifieke focus ligt op doelgerichte en immuuntherapie en op de rol van beeldvorming in combinatie met onder andere PK/PD en weefsel modellering. Dit betreft onder meer de ontwikkeling, evaluatie en translatie van radioactief gelabelde gemanipuleerde biomoleculen om daarmee inzicht te krijgen in hun farmacologisch gedrag en zo geneesmiddelontwikkeling te versnellen. Daarnaast zullen strategieën worden ontwikkeld en geëvalueerd gericht op het in beeld brengen van immuunrespons en andere farmacodynamische veranderingen van behandeling met (combinaties van) doelgerichte- en (radio)immunotherapie met als doel patiënten selectie vooraf (respons/non-respons) en optimaliseren van therapie door vaststellen van rationele (combinatie)behandeling.

Hierbij wordt ook sterk gefocust op innovatieve celtherapieën, zoals de T-cellen met een chimeer antigeen receptor (CAR-T cellen). Ik zal verschillende beeldvormende technieken (optisch, nucleair en massa spectrometrie imaging) combineren en integreren met PK/PD modeling. Het onderzoek heeft een sterk translationele benadering.

Wat maakt het voor jou als ziekenhuisapotheker zo interessant om betrokken te zijn bij het vakgebied nucleaire geneeskunde?

Eigenlijk heel erg veel aspecten. Ik ben als ziekenhuisapotheker geïnteresseerd in geneesmiddelen en hoe deze zich gedragen in het lichaam. Op de scans zie je prachtig de farmacologie in beeld, uiteraard de farmacokinetiek (PK) dus hoe verdeelt het geneesmiddel zich over het lichaam, bereikt het de tumor wel in voldoende mate, hoe is de verdeling in de tumor en waar accumuleert het nog meer. Maar ook de farmacodynamiek (PD) is mooi te bestuderen, dus het effect van het middel op de tumor én het immuunsysteem. De radiofarmacie is een dynamisch en veelzijdig vakgebied en heeft eigenlijk alles in zich van de ziekenhuisfarmacie: specialistische bereidingen (GMP), farmaceutische- en bioanalyse, farmacotherapie/farmacologie, kwaliteit en veiligheid, preklinische ontwikkeling én wetenschappelijk onderzoek. De multidisciplinaire samenwerking binnen de afdeling Nucleaire Geneeskunde met nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, radiochemici en biologen is erg leuk en stimulerend. En wat ik zelf mooi vind, in tegenstelling tot de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel, is het ontwikkeltraject van een nieuw

radiofarmacon van lab tot kliniek relatief snel, je kunt dus ook snel inspelen op nieuwe ontwikkelingen.

Jouw onderzoek richt zich op de gepersonaliseerde behandeling van patiënten met kanker. Ben je hierbij specifiek geïnteresseerd in één type kanker? Of één type behandeling?

Nee, ik richt mij niet zozeer op één type kanker of behandeling, mijn focus ligt met name bij de doelgerichte en immuuntherapie. Hierbij ben ik vooral geïnteresseerd in eiwitten en grote biomoleculen, de monoclonale antilichamen en afgeleiden ervan inclusief alle 'geknutselde' varianten, bispecifieken, fragmenten en fusiemoleculen. Geweldig interessant als je kijkt naar de huidige pijlpijn van nieuwe constructen in ontwikkeling binnen de farmaceutische industrie. Het lastige aan deze constructen, die vaak meerdere aangrijpingspunten hebben, op zowel de tumor als het immuunsysteem, is dat het farmacologisch gedrag van veel factoren afhankelijk is en daarmee ook moeilijk vooraf te voorspellen is met klassiek farmacokinetisch onderzoek, én sterk kan variëren per patiënt. Het bestuderen van de biodistributie en tumoropname van de radioactief gelabelde variant kan dus enorm veel nieuwe informatie opleveren. Inzicht dat voor de industrie belangrijk is voor het verder doorontwikkelen van deze geneesmiddelen, maar ook richting kan geven aan het optimaal inzetten ervan in de kliniek (juiste geneesmiddel, voor de juiste patiënt, in de juiste dosering, op het juiste moment, al dan niet in combinatie met andere middelen). Bij de celtherapieën, waaronder de CAR-T-cellen, spelen vergelijkbare vragen. Niet alle patiënten responderen langdurig en dat kan liggen aan heel veel verschillende factoren, ik denk dat beeldvorming kan bijdragen aan het vinden van antwoorden en een krachtig middel is dat kan helpen bij het selecteren van patiënten die baat hebben bij de therapie. Naast de

biomoleculen richt ik mij dus ook op andere vormen van immunotherapie en ik probeer beeldvorming te combineren met andere technieken.

Nucleaire Geneeskunde biedt unieke kansen om therapieën persoonsgericht in te zetten, maar jouw onderzoek richt zich ongetwijfeld niet alleen op dit vakgebied. Welke facetten onderzoek je nog meer?

Klopt, mijn leerstoel betreft de Ziekenhuisfarmacie en is dus breder dan de radiofarmacie, al is dat wel een belangrijke pijler. Vanuit de KFF wordt veel therapeutische drug monitoring (TDM)/bioanalyse en PK/PD onderzoek gedaan. Op gebied van de oncologie ben ik daarbij betrokken en ik wil dit graag ook combineren met het imaging onderzoek, momenteel werk ik onder meer aan een op fysiologie gebaseerd PK model. Nadeel van PET, naast de radioactiviteit, is de resolutie op celniveau. Ik werk ook aan optical imaging met fluorescent gelabelde antilichamen en daarnaast heeft ook hoge resolutie massa spectrometrie imaging (MSI), waar we binnen het lab van de KFF aan werken, de mogelijkheid om concentratie en locatie van geneesmiddelen in weefsel in beeld te brengen. Ik wil de verschillende imaging technieken (optisch, nucleair en MSI) combineren en integreren met PK/PD modeling. Verder ben ik ook betrokken bij de biotechnologische ontwikkelingen binnen de afdeling, met name de "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie", waaronder productie van CAR-T cellen.

In jouw onderzoek komen heel veel verschillende vakgebieden samen. Hoe zorg je ervoor dat de samenwerking in zo'n multidisciplinair team goed verloopt?

Wetenschap is teamwerk en samen kun je veel meer bereiken. Ik ben een echte teamplayer, ik geniet enorm van de multidisciplinaire samenwerking en vind dat erg motiverend. Samen, ieder vanuit z'n eigen expertise het maximale

bijdragen aan de studie, tot nieuwe inzichten komen en een probleem oplossen. Als ziekenhuisapotheker ken ik de kliniek goed, maar ik snap de biologie en (radio)chemie ook goed. Mijn onderzoek is bij uitstek translationeel en ik probeer steeds de verbinding te leggen tussen kliniek en prekliniek. Samenwerking met farmaceutische bedrijven geeft weer een heel andere dynamiek ook omdat er andere belangen meespelen. Dat vraagt flexibiliteit, maar ten aanzien van de ontwikkeling en GMP validatie ook een strakke organisatie en planning. Het is fantastisch om te kunnen bijdragen aan de allernieuwste ontwikkelingen!

Jouw leerstoel is een bijzondere, namelijk een Aletta Jacobs-leerstoel. Kun je hier iets meer over vertellen en wat dit voor jou betekent?

Ook al is het aandeel vrouwelijke hoogleraren in Nederland over de jaren toegenomen, het is nog altijd relatief laag, zeker als je bedenkt dat op dit moment ruim 52% van de studenten en ongeveer de helft van de promovendi vrouw is. Vorig jaar heeft de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) een stimuleringsfonds gecreëerd voor het instellen van vijftien nieuwe leerstoelen, exclusief bedoeld voor vrouwelijke wetenschappers. Hiermee konden bestaande Universitair Hoofddocentposities versneld worden omgezet naar Hoogleraar posities. De leerstoelen zijn vernoemd naar het boegbeeld van de RUG: dr. Aletta Jacobs. Aletta H. Jacobs (1854-1929) was de eerste vrouwelijke student die aan een Nederlandse universiteit begon met een opleiding. Ze begon in 1871 geneeskunde te studeren in Groningen en promoveerde op 8 maart 1879 op een proefschrift over de fysiologie en pathologie van de hersenen. Na haar studie heeft Aletta Jacobs op veel manieren bijgedragen aan de verbetering van werk- en leefomstandigheden voor vrouwen. Het feit dat de 15 leerstoelen snel waren ingevuld, geeft wel aan dat er meer dan voldoende vrouwen met potentie

en juiste kwalificaties zijn. Soms is een extra duwtje nodig. Deze leerstoelen zijn daarom een prachtig initiatief van de RUG en hebben mij de kans geboden eerder naar deze positie door te stromen.

Naast jouw werkzaamheden als ziekenhuisapotheker en onderzoeker ben je ook betrokken bij onderwijs. Wat houdt dat in?

Ik ben opleider voor de AIOS ziekenhuisfarmacie en daarmee verantwoordelijk voor de organisatie van de opleiding, de aansturing van het opleidingsproces en eindverantwoordelijk voor de opleiding van een AIOS tot ziekenhuisapotheker. Daarnaast geef ik onderwijs binnen verschillende master programma's

van de Faculteit der Medische Wetenschappen en Faculteit Science and Engineering. Ik probeer onder meer om studenten inzicht te geven in inter- en intra-individuele variabiliteit in therapie respons en het voorspellen daarvan, farmacologisch gedrag en tumor targeting van biomoleculen/doelgerichte therapie, dosis-respons relatie, patiënten selectie, en nieuwe innovatieve therapeutische benaderingen. En ook in ontwikkeltrajecten en translatie van nieuwe technieken van lab naar kliniek. Regelmatig begeleid ik studenten bij hun masteronderzoek.

Je hebt een veelzijdige en drukke baan: ziekenhuisfarmacie, onderzoek, onderwijs/opleiding en patiëntenzorg.

Wat doe je om dit af en toe los te kunnen laten en de ontspanning op te zoeken?

Leuke dingen ondernemen met mijn man en kinderen, en vooral (samen) sporten! Mijn grote passie is tennissen, dit doe ik al 40 jaar fanatiek en met heel veel plezier. Op de tennisbaan met vriendinnen of met één van de kinderen vergeet ik even alle sores en ga ik helemaal op in het spel. Maar hardlopen werkt voor mij ook goed om het hoofd leeg te maken en nieuwe energie en ideeën op te doen. De kinderen hebben mij enthousiast gemaakt om ook wat wedstrijden (mee) te lopen en zo heb ik na de jaarlijkse ladies run, de 4-mijl en Plantsoenloop, vorig jaar ook de Halve van Haren gelopen, ook leuk om een nieuw doel te hebben. In de zomervakanties gaan we hiken in de bergen, meestal de Alpen of Pyreneeën. Fietsen en schaatsen doe ik ook graag.

Als je de komende 10 jaar verder kunt werken aan het onderzoek, welke vraag zou je dan het liefst beantwoorden en waarom?

Ik vind de ontwikkelingen op gebied van de celtherapieën geweldig interessant, maar ondanks indrukwekkende resultaten, respondeert slechts een deel van de hematologie patiënten langdurig, terwijl er wel aanzienlijke toxiciteit is en de behandeling ook erg duur is. Bij patiënten met solide tumoren slaat behandeling door veel factoren nog helemaal niet aan, denk bijvoorbeeld aan de immunosuppressieve micro omgeving van de tumor, upregulatie van immuun checkpoint eiwitten en uitputting van de T-cellen. Ik zou komende jaren met mijn technieken willen bijdragen aan inzichten die de verdere ontwikkeling van deze celtherapieën versnellen en richting geven aan het selecteren van patiënten voor een specifieke behandeling of combinatietherapie. Ik hoop dat we over 10 jaar ook voor deze patiënten stappen dicht bij therapie-op-maat zijn!

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: Werkzame stof: radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). **Hulpstoffen:** Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2



m.n.de.hooge@umcg.nl ♦

Dose Rate Levels in Patients Undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Therapy

L.W. van Golen, MD, PhD¹, A. Rulof¹, L.W.M. van Kalmthout, MD, PhD¹, Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD¹, C.A.T.M. Leijen², A.J.A.T. Braat, MD, PhD¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine and ²Department of Radiation Protection, University Medical Centre Utrecht
The authors declare that they have no competing interests.

Abstract

Introduction The frequency of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy is increasing. At present most therapies are given in Germany during a 48-hour hospital admission. Shortened hospital stays are desirable. Dutch guidelines rely on dose rate levels <20 µSv/h at 1 m for discharge. Our aim was to define the optimal length of hospital admission within national safety guidelines. **Materials and Methods** Dose rate levels of patients receiving [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy were measured at 1 m at baseline and 3, 5, 8 and 19 hours post-injection. Exponential fits for each administration were created to allow for interpolation. Dose rate levels after treatment with 7.4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapy and a group of 7.4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy were compared. **Results** Twenty-four patients were treated with thirty-three administrations of a median of 6 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Median dose rate levels after 0, 3, 5, 8 and 19 hours were 27.3, 23.3, 19.8, 18.0 and 11.0 µSv/h. At twelve hours post-injection, median interpolated dose rate levels of 91% of the patients were <20 µSv/h. When extrapolating data to 7.4 GBq, dose rate levels decrease below this limit after ten hours, which is faster than after 7.4 GBq of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapy (fourteen hours).

Conclusions Intravenous [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 treatment with 7.4 GBq per administration during a twelve hour hospital admission in The Netherlands seems safe and feasible.

Introduction

Lutetium-177 ([¹⁷⁷Lu]Lu)-PSMA-617 is a promising therapy for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients. Currently most [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapies are given in Germany, where mCRPC patients are admitted to the hospital for 48 hours to reduce dose rate levels to 3.5 µSv/h measured at a distance of 2 m (1) - which is 14 µSv/h at 1 m - to account for the radiation exposure of the environment. In The Netherlands patients are often admitted overnight for up to 24 hours after [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy administration. Patients are discharged when dose rate levels decrease below 20 µSv/h at 1 m according to national guidelines (2) originally designed for iodine-131 ([¹³¹I]NaI) therapy. These guidelines have recently been revised (3), taking into account the expanding amount and variety of radionuclide therapies. Guidelines are based on dose constraints that apply to persons in direct relation to the patient ('relatives' or 'care givers,') and to the general population. Based on differences in radiation sensitivity, dose constraints are set on: 1 mSv per treatment for children, 3 mSv per treatment for adults, and 15 mSv per treatment for adults >60 years.

For the general population, a dose constraint of 0.3 mSv per treatment is advised. Adherence to strict radiation safety precautions for a maximum of two weeks for adult relatives is taken into account to allow for discharge of patients after therapy. We hypothesise that hospital admission after radionuclide therapy can be shortened, being both beneficial to the patients' comfort and admission-related costs. To date, post-injection dose rate levels on different time points in patients undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy have not been extensively studied, and existing literature shows conflicting results and protocols (4,5).

Methods

Patient population

Dose rate data of patients who had 6 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 therapy at UMC Utrecht between February and May 2018 were collected at several time points (cohort #1). Criteria for treatment included (a) confirmed histological diagnosis of mCRPC without any alternative cytotoxic treatment options, (b) ≥1 previous episode of chemotherapy, hormonal therapy and either enzalutamide or abiraterone in past medical history and/or inadequacy to undergo chemo-/hormonal therapy, (c) World Health Organisation (WHO) performance status ≤2, (d) sufficient bone marrow capacity, defined as haemoglobin level >5.0 mmol/l, leukocytes >2.0 × 10⁹/l, neutrophils >1.5, platelets >75 × 10⁹/l, (e) sufficient renal function, defined as glomerular filtration rate (eGFR) >45 ml/min,

(f) baseline gallium-68 (^{68}Ga)-PSMA-11 PET/CT ≤ 2 months prior to administration of the first therapy administration and (g) metastatic disease with dominant tumour sites showing relatively high PSMA-ligand-expression (visual assessment; tumour uptake $\gg$ normal liver parenchyma) on baseline ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT. Patients received up to six administrations of intravenous ^{177}Lu -PSMA-617, at six weekly intervals. Patients were informed about possible side effects and risks of this new therapeutic agent. The institutional review board of UMC Utrecht approved this retrospective study (protocol number 19-079/C).

Comparison cohorts

As a comparison, two additional patient cohorts were analysed. First comparison cohort (cohort #2) consisted partially of patients treated with 7.4 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 per administration instead of 6 GBq. This was implemented at the end of 2018, as a standard dose of 7.4 GBq per administration would become the expected recommendation (in line with the VISION study protocol (6)). For these patients, dose rate data at discharge (after nineteen hours; one night hospital admission) were collected. A second portion of this cohort consisted of an additional group of mCRPC patients treated with 7.4 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 in 2019 during a twelve hour hospital admission. Dose rate levels were measured at discharge (after twelve hours).

The second comparison cohort (cohort #3) consisted of patients treated with another ^{177}Lu -bound radionuclide treatment, ^{177}Lu -DOTATATE, 7.4 GBq per administration. Between February and May 2018 multiple dose rate levels were collected in patients who had at least one ^{177}Lu -DOTATATE therapy administration during hospital admission. Criteria for treatment of these patients was in line

with international recommendations (7,8).

Administration of radionuclides

^{177}Lu -PSMA-617 therapies were intravenously injected within a five minute protocol including flushing of the syringe, using a shielded automatic administration pump (RAD-INJECT, Tema Sinergie, Faenza, Italy) and co-infused with a regular saline solution (NaCl 0.9%) during four hours. ^{177}Lu -DOTATATE therapies were administered using the same system and speed of infusion (9), co-infused with an amino-acid solution (1 liter arginine/lysine 2.5%/2.5%) during four hours.

Dose rate measurements and calculations

Patients were admitted to the nuclear medicine ward between 9-11 AM and treatment was administered at 1.30 PM. Dose rate levels were measured by the nursing staff with a radiation survey meter (Radiagem2000, CanberraTM) at a distance of 1 m, at the level of the abdomen while the patient was standing upright in the room sluice. Measurements were done at baseline and 3, 5 and 8 hours after administration of the radioligand (referred to as T0, T1, T2 and T3, respectively), and at hospital discharge (T5). T4 was used for interpolated data. Decay of activity was approximated by an exponential trend line for each therapy administration. Dose rate levels of all therapy administrations were eventually compared to the cut-off value of 20 $\mu\text{Sv/h}$, as defined by National radiation guidelines. The proportion of patients with dose rate levels below this cut-off value was counted.

In the comparison cohort #3, patients treated with 7.4 GBq of ^{177}Lu -DOTATATE therapy were measured at the same time points (T0, T1, T2 and T3), and at hospital discharge (T5). For the comparison cohort of patients treated with 7.4 GBq of ^{177}Lu -

PSMA-617 (cohort #2), dose rate levels were measured only at discharge (T5), after twelve or nineteen hours. Median dose rate levels of cohort #3 at T0 were used as a reference for cohort #1 to correct for the difference in administered activity and shift the curve upwards (in absence of T0 measures for cohort #2), under the assumption that directly after rapid administration of 7.4 GBq ^{177}Lu (independent of the ligand), activity is within bloodpool only.

Tumour load calculations

Tumour load of all included patients was semi-automatically delineated on their most recent ^{68}Ga -PSMA-11 or ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT scans in SYNGO.VIA (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Using the blood pool peak standardized uptake value (SUV_{peak}) as a threshold for tissue delineation according to the PERCIST classification (10), PSMA-derived active tumour volume: total lesions PSMA-uptake (TL-PSMA) was calculated, as a resemblance of total patient tumour load and tumour tracer accumulation. All healthy tissues were manually excluded from the semi-automatic delineation.

Statistics

Data (when skewed) and ordinal values are expressed as median and inter-quartile range. To designate a possible correlation between tumour load, PSA level, eGFR or administered dose and radiation retention intervals, the Pearson's correlation coefficient was used. Statistics were performed with Microsoft Excel 2010. Level of significance was set at a p-value < 0.05 .

Results

Baseline characteristics of all analysed patients are shown in table 1. Twenty-four patients (33 administrations) were included in cohort #1, fifteen patients (48 administrations) in cohort #2 and thirteen patients (25

administrations) in cohort #3. Nineteen patients were measured during one administration (fifteen in cohort #1, four in cohort #3), 24 patients during two administrations (nine, nine and six in cohort #1, #2 and #3 respectively), and nine patients during three or more administrations (six in cohort #2 and three in cohort #3).

A large variation in dose rate levels and decline was observed. In cohort #1, three out of 33 administrations (9%) dose rate levels were $<20 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m directly after administration. In 22 (67%), dose rate levels decreased below this limit after eight hours and all patients were discharged with dose levels below $20 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m after nineteen hours. After exponential interpolation of all separate curves, in 91% of all administrations, dose rate levels decreased $<20 \mu\text{Sv/h}$

after twelve hours. Of note, only three patients had a dose rate $\geq 20 \mu\text{Sv/h}$ measured at twelve hours post injection (20.0, 20.8 and $20.9 \mu\text{Sv/h}$). Dose rate decline after administration of 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (cohort #1) is shown in figure 1A (median and IQR, exponential fit added); in figure 1B, dose rates of all these separate 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy administrations are shown. Interpolated data for all separate administrations (T4; twelve hours post injection) are added in red.

Mathematically converting the measured 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 curve to a 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 curve, the exponential trend line of 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 curve is moved upwards, to start at a dose rate similar to the 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-

DOTATATE therapies ($\text{dose rate level} = 3.253 + 26.591e^{-0.047t}$, where t = time in hours). This conversion shows that after ten hours, dose rate levels decrease $<20 \mu\text{Sv/h}$ (i.e. $19.9 \mu\text{Sv/h}$; figure 2). Median measured dose rate levels of cohort #2 confirm this finding, as dose rate levels were 12.6 (IQR 11.0-15.5) after twelve hours (all $<20 \mu\text{Sv/h}$) and dose rate levels were 14.5 (IQR 12-17.5) after nineteen hours (all $<20 \mu\text{Sv/h}$).

Figure 2 also shows that dose rate levels decrease more slowly after 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-DOTATATE than [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, which is in line with the known longer biological half-life of DOTATATE over PSMA-617 (11,12).

The curve for [^{177}Lu]Lu-DOTATATE however is higher, even though the

Tabel 1. Patient characteristics of the three analysed cohorts. 19 patients (20 cycles); 26 patients (28 cycles)

	Cohort #1	Cohort #2	Cohort #3
Number of patients	24	15	13
Ligand	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	[^{177}Lu]Lu-PSMA-617	[^{177}Lu]Lu-DOTATATE
Age in years (IQR)	70 (65-76)	72 (66-75)	62 (55-74)
Total number of cycles	33	48	25
Patients who had 1 cycle during the study (%)	15 (63)	0 (0)	4 (31)
Patients who had 2 cycles during the study (%)	9 (38)	9 (60)	6 (46)
Patients who had 3 or more cycles during the study (%)	0 (0)	6 (40)	3 (23)
Administered activity in MBq (IQR)	6081 (5981-6170)	7391(7291-7447)	7400 (7340-7400)
PSA-level in ng/ml at therapy (IQR)	100 (31-250)	91 (65-260)	N/A
eGFR in ml/min/1.73 m² at therapy (IQR)	84 (63-90)	90 (89-90)	82 (72-90)
Median tumour load on PET/CT in SUV-lbm$\times$cm³ (IQR)	4763 (880-7417)	4715 (1411-9259)	98 (56-139)
Time in hours from therapy to discharge (IQR)	19 (18-19.5)	19 (18.8-19) ¹ 12 (11.8-12) ²	18.8 (18-19)

median tumour load is much lower (table 1). No correlations were found between dose rate measurements and tumour load, eGFR and PSA ($r < 0.5$).

Discussion

In this observational study, dose rate levels in the majority of the analysed patients (91%) treated with 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 decreased below the cut-off value of 20 $\mu\text{Sv/h}$ after twelve hours. Based on measured data and a mathematical curve, ten hours after 7.4 GBq of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 dose rate levels will be $< 20 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m. The cut-off value of 20 $\mu\text{Sv/h}$ at 1 m was introduced in The Netherlands more than twenty years ago, based on dose rate levels after ([^{131}I]NaI) therapy (2). This guideline has recently been revised (3). The dose rate level of 20 $\mu\text{Sv/h}$ is generally used to mark discharge in The Netherlands. It would be favourable and easy to adhere to this threshold in the setting of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy and it is currently performed in this way.

Previous research (4) investigated dose rates of 23 patients treated with 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. It was found that dose rates drop $< 20 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m within six hours after injection (15 $\mu\text{Sv/h}$) with an elimination half-life of $5 \pm 1 \text{ h}$. A faster elimination of the radioactivity was found compared to our results. This difference is interesting, and its cause is not entirely clear.

Kurth et al. (5) investigated dose rate levels and excretion of activity after $6.3 \pm 0.5 \text{ GBq}$ of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapies in fifty mCRPC patients. They show that after $3.9 \pm 0.7 \text{ h}$, dose rate levels are 2.8 $\mu\text{Sv/h}$ at 2 m (11.2 $\mu\text{Sv/h}$ at 1 m), which is already below the German limit of 3.5 $\mu\text{Sv/h}$ at 2 m at discharge (14 $\mu\text{Sv/h}$ at 1 m). These dose rate levels are lower than those measured in our study.

A dosimetry study with 185-210 MBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 by Kabasakal et al. (14) showed an elimination half-life

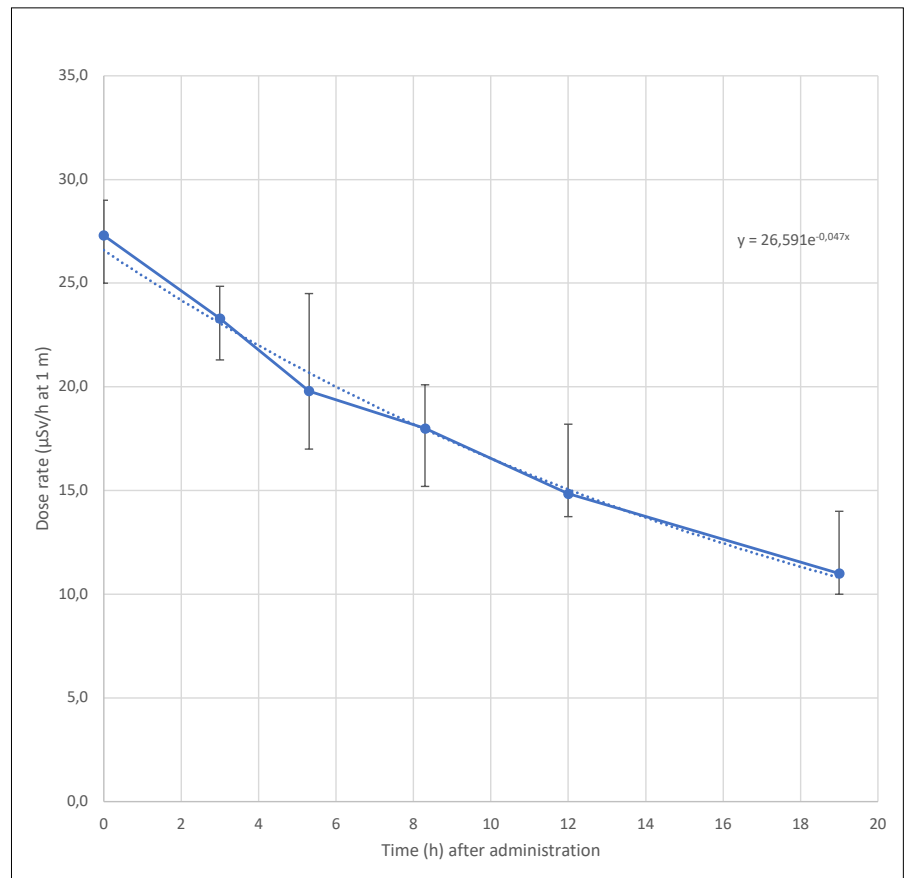


Figure 1A. Median dose rate data at 1 meter (IQR) of 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapies (cohort #1). An exponential fit is added. Interpolated data at T4 (after twelve hours) added.

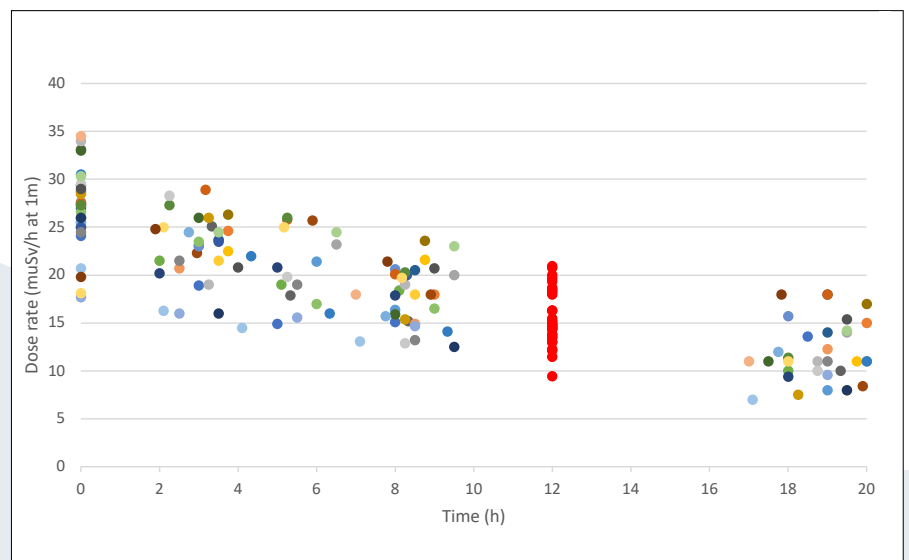
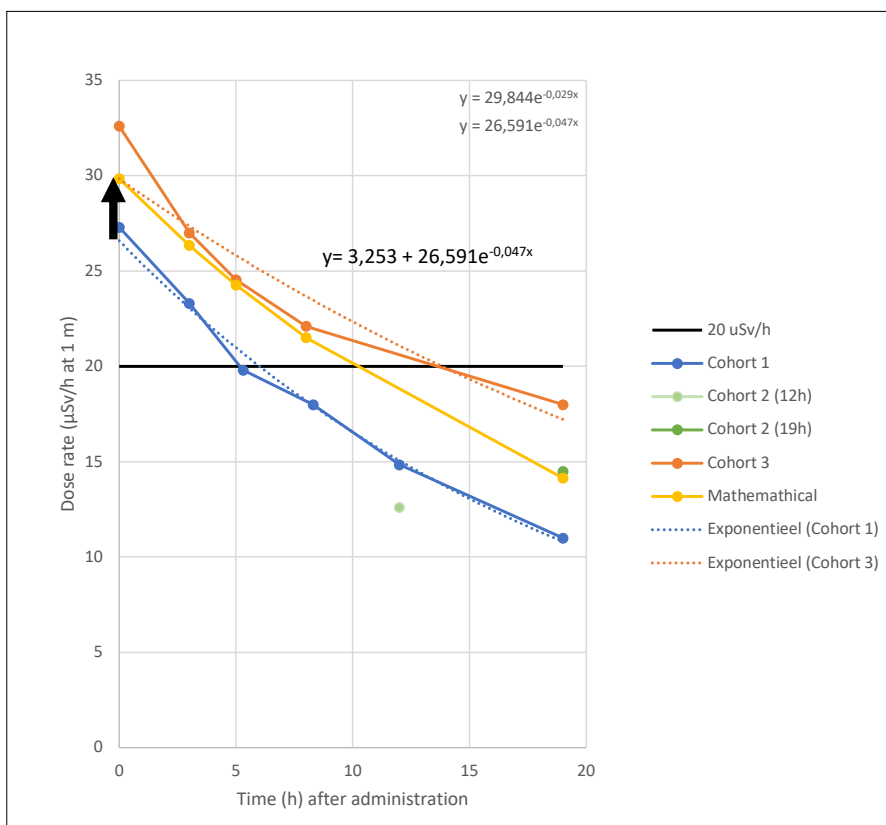


Figure 1B. Dose rate at 1 meter of all separate cycles of 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapies (cohort #1). Interpolated dose rate data (exponential fit) of all separate therapies at T4 (twelve hours after administration) are added in red. Dose rate levels of three patients were not below 20 $\mu\text{Sv/h}$ at 1 meter at twelve hours.

Table 2. Median interval, median dose rate and number of patients treated with 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy (cohort #1)

Time point	Interval in hours (IQR)	Dose rate in $\mu\text{Sv/h}$ (IQR)	N <20 $\mu\text{Sv/h}$ (%)
T0 (n=33)	Directly after administration	27.3 (25.5-29.0)	3 (9%)
T1 (n=32)	3 (2.5-3.5)	23.3 (21.5-24.9)	5 (16%)
T2 (n=17)	5.3 (5.2-6.0)	19.8 (17.9-24.5)	9 (53%)
T3 (n=33)	8.3 (8.0-8.8)	18 (15.4-20.1)	22 (67%)
T4 (n=33)	12	14.8 (13.8-18.2)	29 (91%)
T5 (n=33)	19 (18.0-19.5)	11.0 (10.0-14.0)	33 (100%)



included in these studies (4,14) must be noted.

In Dutch guidelines and reports, which have recently been revised (2,3,13), examples of radiation exposure levels to caregivers are estimated, and the effect of taking radiation precautions after discharge. Estimations (3) show that when a mCRPC patient is discharged *two hours* after one administration of 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, a caregiver will receive 0.8 mSv per administration - *without taking* radiation precautions at home, and when discharged *six hours* after one administration of 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, a caregiver will receive 0.3 mSv per administration - *with* strict radiation precautions for a three day period. Based on these estimations ((3) and *including* strict radiation precautions for three days after discharge - six hours after administration): when patients receive four to six consecutive [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 administrations, caregivers would receive $4 \times 0.3 = 1.2$ mSv to $6 \times 0.3 = 1.8$ mSv in total, which would not exceed dose constraints of 3 mSv per treatment (for adults < 60 y). Dose constraints of 15 mSv per treatment for adults > 60 y are not exceeded with or even without radiation precautions after discharge. Of note, our data show that six hours after 6 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy, dose rate levels are 20.2 $\mu\text{Sv/h}$ (IQR 19.0-22.1) and 49% of patients have a dose

Figure 2. Dose rate curves for different cohorts. Cohort #1 (blue curve) and cohort #3 (orange curve). To account for the different therapy doses, the trend line of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapies is converted upwards (yellow curve). Median measured dose rate levels of cohort #2 are added, (green dots); twelve (n=6) and nineteen (n=9) hours after administration.

with a median of 10.2 ± 5.3 h in seven patients. This value for elimination half-life is congruent with our findings, but clearance of radioactivity is much slower than data from Demir

et al. (4), and Kurth et al. (5). These differences may indicate a high degree of variability in the clearance rates between the studied patient cohorts. The small number of patients

rate $<20 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m; extrapolating to 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, our data show that six hours after therapy, dose rate levels are $23.3 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m.

Calculations of dose rate to the public after [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy were also made (5) and measured (4). Demir et al. (4) used a TLD badge for caregivers, and measured from the moment of administration. Measurements were done up to five days after therapy and a mean total radiation dose of $202.3 \pm 42.7 \mu\text{Sv}$ (0.2 mSv) was found per administration. No difference could be made between time of discharge on exposure rate to caregivers, but exposure doses could be applied to treatment on an outpatient clinic base. Kurth et al. (5) calculated radiation dose to the public using different types of half-lives and different durations of hospital admission. When discharge was after 24 h, the mean dose was $99 \mu\text{Sv}$ (0.01 mSv) per administration (maximum $318 \mu\text{Sv}$; 0.3 mSv), which will be within the dose constraints proposed in Dutch guidelines.

Another important issue when considering the time of discharge and the effect on the environment, is the presence of metastable [^{177}mLu]Lu. As its half-life is 160 days, its presence will affect the radioactive waste before (and the capacity for collection of radioactive waste) and after discharge from the hospital (waste water). Kurth et al. (5) show that after four hours, 50% of radioactivity was excreted, and after twelve hours, 70% of administered activity was excreted. This could support a twelve hour admission protocol as most activity is excreted in the hospital and would not be added to public waste water, limiting environmental burden.

In the present study, three patients showed dose rate levels below acceptable discharge levels at T0, directly after administration.

Interestingly, in two of these three patients, dose rate levels increased at T1. It was assumed to be within normal measurement variation or measurement error. Tumour load is expected to decrease throughout treatment, since the radioligand will bind to tumour tissue, prohibiting the radioligand from being excreted. Theoretically, a higher tumour load will have increased tumour binding, thus reduced excretion and increased retention. Hence, if a correlation between tumour load and radiation retention exists, it would be expected that dose rate levels decrease faster after the second administration than after the first and so on. However, no such correlation was found in this study.

This study has several limitations, notably its retrospective design, small sample size and the variation in amount of activity administered. In current practice, a [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 dose of 7.4 GBq is used instead of 6 GBq that was used in this observational study. A small group of patients treated with 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 was added as a comparison. Unfortunately, no dose rate levels were measured at administration (T0) for these patients. Dose rate levels were therefore assumed to be $29.8 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m (in line with T0 of [^{177}Lu]Lu-DOTATATE), which is slightly lower than those reported before ($48 \pm 13 \mu\text{Sv/h}$ at 1 m) (4). As TLD badges were used (4) instead of exposure rate measurement equipment, this difference might have been due to the difference in hardware used. However, all patients were discharged after twelve and nineteen hours with a dose rate level $<20 \mu\text{Sv/h}$.

Exposure levels of relatives were not measured in our study. In Dutch guidelines and reports (2,3,13), it is assumed that, when taking into account strict radiation precautions after discharge, dose rate levels to

relatives can be reduced by a factor 1.1-2.7 (also depending on admission duration and age of relatives (3,13)). Considering that most mCRPC patients will be sixty years of age or older, the higher dose constraints for caregivers (15 mSv per treatment) will apply and will not be reached even when more administrations are given. Of note, all existing literature and the current study on dose rate levels are based on [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 therapy, but other formulations exist, possibly with other clearance rates (e.g. PSMA-I&T and PSMA-J591).

Current national and institutional guidelines should take wastewater contamination into account, as an increase in radionuclide therapies will almost certainly take place in the nearby future. In line with the VISION trial (6), each mCRPC patient will be offered four to six administrations of 7.4 GBq [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 after reimbursement, of which a substantial part ($>70\%$) will be unbound in vivo and excreted (5). Data and guidelines concerning environmental burden are currently lacking. Further research will be needed to fully assess factors influencing radiation retention in patients treated with different activities, exposure to caregivers and relatives, environmental burden and its effect on the minimal required hospital admission time.

Conclusions

Based on this retrospective observational study, intravenous [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 treatment with 7.4 GBq per administration during a twelve hour hospital admission in The Netherlands seems safe and feasible. Environmental considerations must also be taken into account when considering the duration of hospital admission.

la.v.golen@nki.nl ♦

References

1. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017;58:85-90
2. Aanbevelingen voor Het werken met therapeutische doses radionucliden, 2004 Min VROM, Min SZW, NVNG, VROM 5049/02-05
3. Werken met therapeutische doses radionucliden. Blootstelling van derden bij therapie met ¹⁷⁷Lu. Richtlijndatabase FMS. NVNG, NVKF, NVS, ANVS. Published online 06/07/2021 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/therapeutische_doses_radionucliden/blootstelling_van_derden_bij_therapie_met_177lu.html (retrieved 31/07/2021)
4. Demir M, Abuqbeitah M, Uslu-Beşli L et al. Evaluation of radiation safety in ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot*. 2016;36(2):269-78
5. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM et al. : External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ¹⁷⁷Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Research* 2018;8:32
6. Morris JM, De Bono JS, Chi KN, et al. Phase III study of Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). Abstract. *JCO* 2021;39:Issue 18_suppl
7. Pavel M, De Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;105:193-5
8. Zaknun JJ, Bodei L, and Mueller-Brand J et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. DOI 10.1007/s00259-012-2330-6
9. Ebbers S, Barentsz MW, De Keizer B et al.: A rapid and safe infusion protocol for Lutetium-¹⁷⁷ peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2021;62:816-22
10. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50 Suppl 1:122S-50S
11. Fitschen J, Knoop BO, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. External radiation exposure and effective half-life in Lu-¹⁷⁷-Dota-Tate therapy. *Z Med Phys*. 2011;21:266-73
12. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D and Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTA-TOC. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:406-16
13. Kloosterman A et al.: Nucleair-geneeskundige therapieën: potentiële blootstelling voor derden. Dosisberekeningen als basisinformatie voor de herziening van maatregelen en leefregels. RIVM-briefrapport 2020-0113A
14. Kabasakal L, Abuqbeitah M, Aygün A et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2015;42:1976-83

Het werken met therapeutische doses radionucliden – potentiële blootstelling voor derden: a game changer

N.C. Veltman, MD¹; S. Rijnsdorp, MSc²; D.W. Rook, BSc³; T. van der Goot, MSc⁴; D.B.M. Dickerscheid, PhD⁵; B.C. Godthelp, PhD⁶

¹Afdeling nucleaire geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, ²Afdeling klinische fysica en medische techniek, St. Jans Gasthuis, Weert, ³Stralingsbeschermingseenheid, ErasmusMC, Rotterdam, ⁴Stralingsbeschermingseenheid, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁵Afdeling klinische fysica en medische techniek, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, ⁶Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming

Context en afbakening

Sinds tientallen jaren worden patiënten in Nederland behandeld met radionucliden. In de loop van de jaren is zowel het aantal centra waar therapieën worden uitgevoerd als het aantal beschikbare therapieën toegenomen, met vooral de laatste jaren een duidelijke toename in het aantal therapieën. Jaarlijks worden circa 4000 patiënten behandeld met een therapeutische dosis radionucliden (1). Waar behandeling eerder beperkt bleef tot het gebruik van Na^[131I]I voor schildklierziekten is daar behandeling van botmetastasen met de radionucliden strontium-89 ([⁸⁹Sr]SrCl₂), samarium-153 ([¹⁵³Sm]Sm-EDTMP), rhenium-186 ([¹⁸⁶Re]Re-HEDP), rhenium-188 of radium-223, radio-embolisatie¹ van de lever met yttrium-90 of holmium-166 microsferen; radiosynoviorthese² met yttrium-90, erbium-169 of rhenium-186 en behandeling van prostaatacarcinoom met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA bijgekomen.

De meest recente veldnorm voor deze therapieën dateert uit 2005, de Aanbevelingen 'Het werken met therapeutische doses radionucliden' (2). Deze aanbevelingen zijn vooral gericht op de werkwijze bij Na^[131I]I. Verder komt een beperkt aantal andere radionucliden voorbij in de tekst, maar slechts als losse opmerkingen. Sinds het verschijnen

van de Aanbevelingen zijn er majeure veranderingen doorgevoerd in wet- en regelgeving in de vorm van aanpassing van de toepassing van de Kernenergiewet (KEW) via de vervanging van het Besluit stralingsbescherming door het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming (Bbs) (3).

Omdat de patiënt na toediening van therapeutische dosis radionucliden kan worden beschouwd als een stralingsbron kunnen personen in de omgeving van de patiënt aan ioniserende externe straling worden blootgesteld en/of (inwendig) met radionucliden worden besmet. In sommige gevallen is het wenselijk of noodzakelijk om de mate van blootstelling te beperken. Dat kan zijn vanuit het ALARA-principe, maar ook om te borgen dat dosislimieten en dosisbeperkingen niet worden overschreden.

Door middel van goed onderbouwde ontslagnormen en leefregels kan hieraan invulling worden gegeven. Vanuit die gedachte heeft een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF) en Nederlandse Vereniging voor Stralingshygiëne (NVS)

in nauwe samenwerking met een vertegenwoordiger van de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS) de Aanbevelingen herzien. Vanuit kwalitatief oogpunt is gekozen voor het ontwikkeltraject van een richtlijn in plaats van een aanbeveling. Dat betekent dat de nieuwe Richtlijn is opgesteld conform Richtlijnen 2.0 (4), zoals gebruikelijk voor alle richtlijnen ontwikkeld door partijen die vallen onder de Federatie Medisch Specialisten (FMS). De opgestelde Richtlijn 'Het werken met therapeutische doses radionucliden – potentiële blootstelling voor derden' is door de genoemde partijen becommentarieerd en geautoriseerd en, door participatie van de NVS, mede becommentarieerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Daarnaast is de Richtlijn zowel becommentarieerd als geautoriseerd door de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (NCS). De Patiëntenfederatie Nederland is in staat gesteld te participeren in de commentaar- en autorisatiefase maar heeft van deze mogelijkheid geen gebruik gemaakt. De Richtlijn is gefinancierd met kwaliteitsgelden die zijn verstrekt door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) en is gepubliceerd op de Richtlijndatabase van de FMS. Voor de onderbouwing van de

¹Radio-embolisatie: het afsluiten van een bloedvat door toediening van radioactieve microsferen

²Radiosynoviorthese: behandeling van een ontstoken gewricht door toediening van een radioactieve vloeistof

aanbevelingen is gebruik gemaakt van de evidence-based richtlijnmethodiek Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO). In lijn met Richtlijnen 2.0 is de Richtlijn modulair opgebouwd, in dit geval per radionuclide. Deze opzet vergemakkelijkt het onderhoud en eventuele uitbreiding in de toekomst.

Verder was doel om recht te doen aan het principe van de 'graduele benadering', zoals beschreven in het Bbs (artikel 1.1 lid 1b), evenals het principe van 'patient tailored medicine' door meer patiëntspecifieke maatregelen te kunnen opstellen middels deze richtlijn. Daartoe is een Rekentool ontwikkeld.

De focus van de Richtlijn ligt nadrukkelijk op de blootstelling van leden van de bevolking en verzorgers, zoals gedefinieerd in het Bbs, die in contact komen met patiënten die zijn behandeld met radionucliden. Aan uitwerking van andere aspecten uit de oude Aanbevelingen 'Het werken met therapeutische doses radionucliden' wordt al op andere wijze invulling gegeven, zoals bijvoorbeeld in:

- wet- en regelgeving;
- de eisen voor een radionuclidenlaboratorium;
- Procedure Guidelines van de NVNG (5);
- lokale risico-inventarisatie en -evaluatie per zorginstelling (RI&E);
- NCS-publicaties.

Uit deze afbakening volgt ook expliciet dat overwegingen ten aanzien van blootstelling van personen binnen de terreingrenzen van de zorginstelling, blootstelling van het milieu en eventuele afvalstromen niet zijn meegewogen. Vanuit de klinische praktijk is het van oudsher gebruikelijk dat er geen leefregels vereist zijn voor het gebruik van diagnostisch toegepaste radiofarmaca. Ook recent uitgevoerde RI&E-analyses binnen instellingen, in het kader van de

juridisch vereiste daartoe vanuit het nieuw ingevoerde Bbs, heeft daar geen verandering in gebracht. In de Richtlijn die hier wordt besproken zijn de voor diagnostiek gebruikte radionucliden daarom ook buiten beschouwing gelaten.

De groep personen in de omgeving van de patiënt die mogelijk wordt blootgesteld aan ioniserende straling ten gevolge van de radionuclidentherapie kan worden onderverdeeld in onderstaande groepen:

1. werknemers van het centrum waar de behandeling plaatsvindt;
2. overige personen binnen de terreingrenzen van het centrum waar de behandeling plaatsvindt (leden van de bevolking);
3. overige personen buiten de terreingrenzen van het centrum waar de behandeling plaatsvindt (leden van de bevolking);
4. naasten (verzorgers).

In het Bbs worden dosislimieten beschreven voor werknemers en leden van de bevolking. De dosislimiet voor werknemers bedraagt afhankelijk van de indeling 1 mSv per jaar (geen blootgestelde werknemer), 6 mSv per jaar (B-werknemer) of 20 mSv per jaar (A-werknemer). Voor leden van de bevolking bedraagt de dosislimiet 1 mSv per jaar. Voor de groep verzorgers geldt geen dosislimiet omdat dit een medische blootstelling betreft. Wel kan een dosisbeperking worden vastgesteld door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

De term 'verzorger' is opgenomen in de begripsomschrijvingen van het Bbs: *"verzorger: persoon die zich willens en wetens blootstelt aan ioniserende straling door hulp en bijstand van niet-beroepsmatige aard te verlenen aan een persoon die medische blootstelling ondergaat of heeft ondergaan"*.

Voor een breder begrip is het goed om terug te grijpen naar de primaire bron voor die term, namelijk het EU-voorstel voor een richtlijn van de Raad COM/2011/0593 (6), alwaar in de Nederlandse versie wordt gesproken van 'verzorgers en zorgverleners' bij een vergelijkbare definitie. In de Engelse versie spreekt men van 'carers and comforters'. De termen 'hulp en bijstand' in de Nederlandstalige definitie blijken bij vergelijking van de Nederlandse en Engelse definitie te corresponderen met 'support and comfort'. Opvallend is dat in de Engelse tekst het emotionele aspect duidelijk naar voren komt aangezien de Engelse term 'comfort' (troost, steun, bemoediging (7)) een ruimere connotatie kent dan de term 'bijstand'.

Het begrip 'carers and comforters' wordt reeds genoemd in ICRP-publicatie 60 (8) uit 1990, waarin dosisbeperkingen voor deze groep personen worden benoemd. Deze dosisbeperkingen zijn in Europees verband overgenomen in EC-publicatie Radiation Protection 97 (9) uit 1998. In 2007 zijn diezelfde dosisbeperkingen uit ICRP-publicatie 60 opnieuw bekrachtigd in ICRP-publicatie 103 (10). Het onderscheid tussen bovenstaande groep naasten en de overige groepen wordt in het Europese document expliciet gemaakt:

"For the purpose of this document, we divide the individuals that may come in contact with a treated patient into two groups: the family and close friends on the one hand, and third persons on the other".

Het begrip 'verzorger' in het Bbs is dus terug te voeren naar familie en vrienden die hulp en bijstand verlenen aan de patiënt, waarbij hulp en bijstand in de breedste zin van het woord kunnen worden gelezen. Om die reden is het inzichtelijker om te spreken van 'naasten' wat aansluit bij de bedoelde 'family and close friends'.

uit bovenstaande definitie uit EC-publicatie Radiation Protection 97.

Ten aanzien van de genoemde dosisbeperkingen van deze groep is de juridische status ingewikkelder, aangezien EC-publicatie Radiation Protection 97 in 2013 is ingetrokken bij het vaststellen van de richtlijn van de Raad van de EU 2013/59/EURATOM (11). In deze meer recente EC-publicatie worden weliswaar dezelfde definities gehanteerd voor verzorgers en zorgverleners, maar de eerder beschreven kwantitatieve dosisbeperkingen voor deze groep zijn niet overgenomen. Wel wordt het vaststellen van dosisbeperkingen in artikel 56 lid 5 beschreven evenals het rechtvaardigingsprincipe voor ook deze groep in artikel 55 lid 2g. Het huidige Bbs is de uitvoering van deze EURATOM-richtlijn in de Nederlandse wetgeving en wordt ook als eerste aangehaald in het opschrift van het Bbs. De betreffende artikelen in het Bbs die aansluiten bij bovenstaande artikelen zijn artikel 8.7 lid 3a

“Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport kan dosisbeperkingen en nadere regels vaststellen voor:

a. blootstellingen van verzorgers;” en artikel 8.7 lid 1

“De medisch deskundige laat de blootstelling van een verzorger uitsluitend toe indien die blootstelling per saldo voldoende voordeel oplevert, waarbij hij rekening houdt met het directe gezondheidsvoordeel voor de patiënt, het voordeel voor de verzorger en de schade die de blootstelling kan veroorzaken.”

Dosisbeperkingen voor de blootstelling van verzorgers zijn vooralsnog niet vastgelegd in de wetgeving. Echter, de ANVS heeft de noodzaak tot vaststellen van deze dosisbeperkingen ingezien. De ANVS is daarom met de verantwoordelijke ministeries een traject gestart om de op EC-publicatie Radiation Protection 97 gebaseerde dosisbeperkingen

vast te stellen en vast te leggen. Dankzij de inbreng van de ANVS bij de totstandkoming van de Richtlijn konden deze dosisbeperkingen meegenomen worden in de Richtlijn.

Gezien de relatie tussen de patiënt en verzorgers is het ingeschatte voordeel voor deze verzorgers van een behandelde patiënt groter dan voor leden van de bevolking. Dat heeft logischerwijs ook zijn weerslag op de te accepteren nadelen qua blootstelling.

De genoemde dosisbeperkingen voor deze verzorgers zijn, afhankelijk van de leeftijd, gedefinieerd als:

- Kinderen tot 10 jaar: 1 mSv per behandeling.
- Volwassenen (inclusief kinderen >10 jaar): 3 mSv per behandeling.
- Personen van 60 jaar en ouder: 15 mSv per behandeling.

In de Richtlijn wordt bij het bepalen van potentiële blootstelling ten gevolge van een behandeling overigens rekening gehouden met het feit dat een behandeling uit meerdere giften kan bestaan, zoals bij [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA en [²²³Ra]RaCl₂.

In het Bbs wordt ook bepaald dat op enig punt buiten de locatie ten gevolge van de ingevolge het besluit toegestane handelingen een effectieve dosis van 0,1 mSv niet wordt overschreden (artikel 9.2 lid 1 van het Bbs):

“De ondernemer zorgt ervoor dat voor een lid van de bevolking als gevolg van handelingen als bedoeld in artikel 9.1, eerste lid, die onder zijn verantwoordelijkheid worden verricht, op enig punt buiten de locatie ten gevolge van die handelingen een effectieve dosis van 0,1 millisievert in een kalenderjaar niet wordt overschreden.”

Deze limitatie is opgelegd om de kans te verkleinen dat de blootstelling

van een lid van de bevolking door blootstelling aan de terreingrens van meerdere verschillende vergunninghouders de dosislimiet overschrijdt. Daarin is impliciet voor een lid van de bevolking de kans op blootstelling aan de terreingrens meegewogen. Ook voor blootstelling **buiten** de terreingrenzen aan een patiënt die is behandeld met radionuclidentherapieën kan een kans op blootstelling worden gekoppeld, die niet noodzakelijkerwijs gelijk is aan de kans op blootstelling aan de terreingrens van een vergunninghouder. Voor deze situaties zijn geen aanvullende bepalingen vastgelegd in wet- en regelgeving. Ook dient er te worden gekeken naar de interpretatie van “onder zijn verantwoordelijkheid”. De toediening van een radionuclide ten behoeve van therapie is een in het Bbs benoemde handeling en valt dientengevolge onder dit artikel vanwege bestaande verantwoordelijkheid voor een handeling die valt binnen de terreingrenzen van de KEW-vergunninghouder. Na het verlaten van het behandelcentrum heeft een behandelde patiënt zelf verantwoordelijkheid voor zijn doen en laten. Daarmee kan beargumenteerd worden dat de stralingsblootstelling van leden van de bevolking door een patiënt, ten gevolge van zijn doen en laten buiten de terreingrens van het behandelcentrum, niet (volledig) onder de verantwoordelijkheid van de KEW-vergunninghouder valt. Wel moet de ondernemer ervoor zorgen dat aan de patiënt passende instructies worden verstrekt om de doses voor leden van de bevolking die met de patiënt in contact komen zo laag te houden als redelijkerwijs mogelijk is (BBs artikel 8.9 lid 2b). Overigens valt op te merken dat ook bij het hanteren van de oude ontslagnormen (20 µSv per uur op 1 meter afstand van de patiënt) het overschrijden van de effectieve dosis van 0,1 millisievert in een kalenderjaar niet wordt uitgesloten – dit onderwerp

wordt echter in het geheel niet genoemd in de Aanbevelingen.

Wel geldt de meer generieke bepaling dat de minister van Infrastructuur en Waterstaat dosisbepalingen en nadere regels kan vaststellen voor leden van de bevolking. De ANVS, die ook betrokken is geweest in de richtlijnwerkgroep, heeft dit hiaat ook opgemerkt en is samen met de ministeries bezig met een traject om deze dosisbepalingen vast te stellen en in de regelgeving op te nemen. De dosisbepaling die is gebruikt in deze Richtlijn is in lijn met de gedachtevorming daarover. Voor leden van de bevolking binnen de terreingrenzen geldt gewoon 1 mSv (artikel 9.2 lid 2 van het Bbs) of een equivalente dosislimiet voor ooglenzen en huid.

Op basis van een kansberekening op geleide van het gemiddelde aantal

verrichtingen per centrum per jaar is door de richtlijnwerkgroep het herhaalrisico voor blootstelling van een lid van de bevolking als zeer laag ingeschat (4000 behandelingen per jaar landelijk die zich vertalen naar circa 100 behandelingen per jaar per behandelcentrum; dit aantal dient te worden afgezet tegen het aantal inwoners in het adherentiegebied van het behandelcentrum) en derhalve verdisconteerd door het hanteren van een dosisbepaling van 0,3 mSv per gebeurtenis in plaats van de jaarlijkse dosislimiet van 1 mSv.

Het herhaalrisico op blootstelling voor verzorgers is gesteld op nihil (zoals eerder gezegd, er is al rekening gehouden met meerdere giften per behandeling) en om die reden zijn de geldende dosisbepalingen uit EC-publicatie Radiation Protection 97 niet verder aangepast.

De uitwerking van de vereiste maatregelen voor werknemers is afgedekt door de RI&E van de KEW-vergunninghouder, evenals voor leden van de bevolking aan de terreingrenzen van een behandelcentrum. De vereiste maatregelen voor leden van de bevolking buiten de terreingrenzen van het behandelcentrum en verzorgers zijn nu beschreven in de Richtlijn.

Onderbouwing

Bij de oude Aanbevelingen zijn de beschreven maatregelen gebaseerd geweest op de fysische en biologische eigenschappen van Na^{131}I . In de praktijk zijn deze maatregelen gekopieerd bij de introductie van andere therapieën met (andere) radionucliden en radiofarmaca. Vanwege belangrijke verschillen in fysische eigenschappen van de radionucliden en in biologische eigenschappen van de verschillende radiofarmaca is dat mogelijk in



Figuur 1. Gebruikte kleurcodering voor signalering. Links: de potentiële blootstelling ten gevolge van behandeling van benigne schildklierandoeningen $1,0 \text{ GBq Na}^{131}\text{I}$ bij een generieke scenario gedurende 21 dagen na ontslag en ontslag 2 uur na toediening, zonder leefregels. Rechts: de potentiële blootstelling ten gevolge van behandeling van benigne schildklierandoeningen $1,0 \text{ GBq Na}^{131}\text{I}$ bij een generieke scenario gedurende 21 dagen na ontslag en ontslag 2 uur na toediening, met 1 week leefregels (gescheiden slapen en grotere afstand houden gedurende sociale contacten). Per handeling is de blootstelling weergegeven, waarbij kleurcoderingen de visuele interpretatie ondersteunen.

veel gevallen niet terecht. Ook algemene trends nopen tot meer specifiek uitgewerkte maatregelen per afzonderlijke therapie, zoals meer specifiek gedefinieerde patiëntpopulaties door de ontwikkeling van 'patient tailored medicine' en de introductie van nieuwe Europese regelgeving in het Bbs in de vorm van het principe van de 'graduele benadering'. Vanwege deze ontwikkelingen is het gewenst dat er een methode wordt ontwikkeld om zoveel mogelijk op de individuele patiënt toegesneden aanbevelingen te kunnen doen. Om die reden zijn er hoofdstukken geschreven per afzonderlijk radionuclide en eventueel ook binnen het hoofdstuk nog verdeling naar de verschillende toepassingen met dat radionuclide en met ook specifieke aanbevelingen per toepassing.

Inhoud

De richtlijnwerkgroep heeft middels een gestructureerde literatuuranalyse, inclusief een aangepaste GRADE-methode (12), vereiste fysische en biologische informatie verkregen voor het kunnen opbouwen van een Rekentool. Met deze Rekentool kunnen scenario-gedreven berekeningen worden verricht, met meenemen van specifieke patiëntkenmerken en therapiekenmerken, zodat het mogelijk wordt om laagdrempelig patiëntspecifieke maatregelen te selecteren. Hierbij kan dan ook specifieker de afweging worden gemaakt tussen de belasting voor de patiënt op basis van de genomen maatregelen, soms zelfs in de vorm van vrijheidsbeperking, tegenover het maatschappelijk belang in de zin van reduceren van de blootstelling van een lid van de bevolking en de naasten van de patiënt.

De rekenmethode toegepast in de Rekentool is ontleend aan de methodiek zoals beschreven door

het RIVM (13), uitgebreid met de mogelijkheid om de blootstelling bij een uitwendige of inwendige besmetting te schatten. De gebruikte scenario's in de Rekentool zijn, conform het RIVM-rapport, ontleend aan het tijdsbestedingsonderzoek van het Sociaal Cultureel Planbureau over de tijdsbestedingen van de Nederlander (14). De Rekentool berekent niet alleen de totale blootstelling voor een derde, maar ook per handeling, zodat inzichtelijk is welke bezigheden het meest bijdragen aan de blootstelling van een derde en dus welke maatregelen het meest effectief kunnen zijn. Via een kleurcodering die van wit via geel naar rood verloopt wordt door de Rekentool in de uitkomstentabel ook een signalering geïntroduceerd voor de mate van blootstelling, zowel totaal als per handeling (zie figuur 1). Op die manier wordt het makkelijker gemaakt om zinvolle patiëntspecifieke aanpassingen aan de generieke aanbevelingen te overwegen. Om die reden wordt de Rekentool in de Richtlijn benoemd als het primaire middel voor onderbouwing van het afwijken van de meer generieke aanbevelingen die beschreven staan.

Implementatie

De Richtlijn is per 30-6-2021 gepubliceerd op de Richtlijndatabase en is daarmee vanaf dat moment geldend als veldnorm. Aangezien de ANVS in haar KEW-vergunningen verwijst naar deze veldnorm, tot nog toe dus de Aanbevelingen 'Het werken met therapeutische doses radionucliden' uit 2005, zal dat ook consequenties hebben voor nieuwe KEW-vergunningaanvragen. Hoe deze implementatie gestalte dient te krijgen voor bestaande KEW-vergunningen moet op het moment van schrijven van dit artikel nog worden vastgesteld door de ANVS. Na vaststelling van dat beleid zal de ANVS hierover op de eigen website communiceren.

Voor de individuele patiënt kan de Richtlijn al wel gebruikt worden en kan er middels de Rekentool ook beargumenteerd worden afgeweken van de oude Aanbevelingen, wanneer deze voor bestaande vergunningen nog tijdelijk geldend zou zijn.

Kennislacunes

Doordat de te behandelen radiofarmaca aan het begin van het project in 2017 zijn vastgelegd, zijn er therapieën beschreven die inmiddels niet meer commercieel beschikbaar zijn (rhenium-186 en rhenium-188), maar ook therapieën niet beschreven die nu wel commercieel beschikbaar zijn (holmium-166 microsferen). Deze laatste kan in een toekomstig project nog worden toegevoegd als module in de Richtlijn. Ook is het relatief makkelijk om de Rekentool uit te breiden met andere therapieën. Het hoofdstuk rhenium-186/rhenium-188 is gehandhaafd zodat wanneer deze radionucliden toch weer op de markt zouden worden gezet het gebruik vervolgens ook makkelijker te implementeren valt.

Vanwege de duur van de ontwikkeling van de Richtlijn is het denkbaar dat deze op sommige vlakken, bijvoorbeeld voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, al vrij snel achterhaald zal zijn vanwege de snelle kennisuitbreiding. De huidige modulaire opbouw maakt het echter ook gemakkelijker om een update selectief voor één therapie te kunnen uitvoeren, waarbij uiteraard conform EBRO en Richtlijnen 2.0 wordt gewerkt.

De Richtlijn doet ook aanbevelingen ten aanzien van vereiste maatregelen bij overlijden. Dat is gebaseerd op de algemene wettelijke vrijgavegrenzen voor radioactief materiaal (bijlage 3 uit het Bbs). De ANVS werkt momenteel aan uitvoeringsbeleid om op een graduele wijze om te kunnen gaan met de patiënt die kort na therapie met radionucliden overlijdt.

Conclusie

Veel van de maatregelen voor het reduceren van de blootstelling zoals wij als nucleair geneeskundigen en klinisch fysici sinds jaar en dag gewend zijn te hanteren, worden door deze nieuwe Richtlijn ter discussie gesteld. Zo blijkt bijvoorbeeld dat er in veel gevallen met hogere dosis Na^[131I] gewerkt kan worden zonder verplichte klinische opname dan tot nu toe gebruikelijk. Ook blijkt dat voor sommige toepassingen maatregelen dienen te worden aangescherpt, zoals de aanbeveling om 1 week leefregels aan te houden bij behandelingen met [¹⁵³Sm]Sm-EDTMP waar dit eerder alleen een toilethygiënische aanbeveling betrof. Dat zal betekenen dat in alle centra die werken met therapeutische radionucliden de lokale protocollen tegen het licht moeten worden gehouden en in lijn worden gebracht met deze nieuwe Richtlijn. In verreweg de meeste gevallen, met dus als uitzondering [¹⁵³Sm]Sm-EDTMP, worden met de tot nog toe gebruikte maatregelen de gedefinieerde dosisbeperkingen en -limieten niet overschreden. In veel gevallen is het eerder zo dat deze maatregelen te strikt zijn en dat er in de afweging tussen belang patiënt versus belang maatschappij er een scheefverdeling bestaat ten nadele van de patiënt. De kracht van de Richtlijn is dat deze een methodologisch sterk onderbouwde berekening biedt van een realistische blootstelling voor de omgeving van

de patiënt en ook internationaal geaccepteerde dosisbeperkingen hier tegenover zet, zodat een weloverwogen en realistische afweging gemaakt kan worden tussen de belangen van onze patiënten en de belangen van de maatschappij. De Rekentool biedt daarbij zelfs de mogelijkheid om die afweging op specifiek individueel niveau te maken door de scenario-gebaseerde berekening en de mogelijkheid deze aan te passen voor specifieke situaties. Daarmee sluit de Richtlijn aan bij de trend van 'patient tailored medicine' en maakt het ook de toepassing mogelijk van het principe van de 'graduele benadering', zoals benoemd in het Bbs.

n.veltman@jbz.nl ♦

Referenties

1. <https://www.rivm.nl/medische-stralingstoepassingen/trends-en-stand-van-zaken/therapie/nucleair-geneeskundige-therapie>
2. Aanbevelingen Het werken met therapeutische doses radionucliden. 2005. VROM 5049 / 02-05
3. Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming. nr. IENM/BSK-2017/135624; Staatsblad nr. 404, 2017
4. <https://www.demedischspecialist.nl/publicaties/medisch-specialistische-richtlijnen-20-rapport>
5. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. NVNG. Kloosterhof, 2017. ISBN: 978-90-78876-09-0
6. COM(2011) 593 definitief 2011/0254 (NLE). Brussel 29-9-2011
7. <https://www.vandale.nl/gratis-woordenboek/engels-nederlands/vertaling/comfort>
8. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3). 1990
9. European Commission, Directorate-General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection. Radiation Protection 97: Radiation Protection following Iodine-131 therapy (exposures due to out-patients or discharged in-patients). 1998
10. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). 2007
11. Council of the European Union Directive 2013/59/EURATOM
12. <https://www.gradeworkinggroup.org/>
13. Kloosterman A, van Dijk A, Boudewijns-Schoonderbeek L, et al. Nucleair-geneeskundige therapieën: potentiële blootstelling voor derden. RIVM-briefrapport 2020-0113
14. Roeters, A., Alle ballen in de lucht: Tijdsbesteding in Nederland en de samenhang met kwaliteit van leven. 2018: Den Haag

11 juni 2021

Online wetenschappelijke vergadering NVNG: Radionuclide therapie

De wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst van de NVNG georganiseerd door de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen (CWO) werd op 11 juni 2021 volledig virtueel gehouden met als thema "Radionuclide therapie". Het programma van de eerste ochtendsessie begon met een presentatie van radiochemicus dr. Robin de Kruijff (Reactor Instituut Technische Universiteit Delft) over radionuclide productie en radiochemie. Vervolgens behandelde nucleair geneeskundige dr. Tessa Brabander (Erasmus MC Rotterdam) diverse aspecten van peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) bij neuroendocriene tumoren en de ervaringen met [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE. In de tweede ochtendsessie besprak nucleair geneeskundige/radiotherapeut dr. Wouter Vogel (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam) het gebruik van [^{177}Lu]Lu-PSMA. Vervolgens presenteerde prof. dr. Erik Verburg (Erasmus MC Rotterdam) de eerste ervaringen met [^{225}Ac]Ac-PSMA in relatie tot andere therapeutische mogelijkheden. De sessie werd afgesloten met een presentatie van ziekenhuisapotheker dr. Hendrikus Boersma (UMC Groningen) over implementatie van alfa en beta emitters in de ziekenhuissituatie.

Na een korte paneldiscussie vond een algemene ledenvergadering van de NVNG plaats. In de middag werden twee sessies gehouden met presentaties van een zestal vrije inzendingen zoals hieronder beschreven.

CWO VOORJAARSSYMPOSIUM

TU Delft

RADIONUCLIDE PRODUCTIE EN RADIOCHEMIE

ROBIN DE KRUIJFF
Assistant Professor, Reactor Institute Delft,
Delft University of Technology
Visiting Researcher, Argonne National Laboratory

June 11th 2021

PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY IN NEUROENDOCRINE TUMOR PATIENTS

Tessa Brabander, MD, PhD
Nuclear medicine physician

Erasmus MC

Update Lutetium-177-PSMA therapie in Nederland

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDSE KANKER INSTITUUT

Wouter Vogel, nucleair geneeskundige / radiotherapeut, AVI
NVNG CWO voorjaarssymposium, 11 juni 2021

Erasmus MC

Preliminary experience with Ac-225-PSMA and upcoming novelties

Erik Verburg

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

Denosumab reduces lesional fluoride uptake on [¹⁸F]NaF PET-CT in Fibrous Dysplasia

W. van der Bruggen, MD^{1,2}, D. Vriens, MD, PhD¹, M.E. Meier, MD^{3,4}, F. Smit, MD^{1,5}, E.M. Winter, MD, PhD³, L.F. de Geus-Oei, MD, PhD^{1,6}, N.M. Appelman-Dijkstra, MD, PhD³

¹Section of Nuclear Medicine, dept. of Radiology, ³Center for Bone Quality, dept. of Internal Medicine, division of Endocrinology, ⁴Dept. of Orthopaedic surgery, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, ²Dept. of Nuclear Medicine, Slingeland Hospital, Doetinchem, ⁵Dept. of Nuclear Medicine, Alrijne Hospital, Leiderdorp, ⁶Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede

Introduction

[^{99m}Tc]Tc-HDP uptake (bone scan) does not change after bisphosphonate-treated Fibrous Dysplasia (FD). We investigated whether [¹⁸F]NaF PET-CT can be used for treatment response measurement in FD.

Methods

Fifteen consecutive patients with FD with baseline and follow-up [¹⁸F]NaF-PET-parameters of healthy bone and FD lesions, BTMs and pain scores at start of denosumab (n=8) and non-denosumab patients (n=7). The Volumetric measures of FD-burden (FTV) and 'Fraction affected skeleton' (FAS), represented the portion of the skeleton affected.

Results

Individual healthy bone [¹⁸F]NaF PET-CT cut-offs remained unchanged in denosumab (p=0.237) and non-denosumab patients (p=0.575). Volumetric [¹⁸F]NaF PET-CT FD-burden decreased significantly after start of

denosumab (median FTV 316cm³ to 97cm³; p=0.018). FTV did not change significantly in non-denosumab patients (76 cm³ to 54 cm³; p=0.249). In the total 15 patients, serum P1NP and Alkaline Phosphatase (ALP) decreased significantly: 82ng/mL vs 55ng/mL, p=0.023 and 119 IU/L vs 84 IU/L, p=0.020, respectively. In denosumab-treated patients pain scores improved leading to pain medication reduction. This correlated with lesional FD-related uptake whilst healthy bone activity did not change. BTMs and FTV correlated positively, P1NP r=0.730; p<0.001 and ALP r=0.406; p=0.006, as did change in BTMs and FTV: P1NP (p=0.032) and ALP (p=0.024). FAS strongly correlated with treatment-induced decrease in ALP (p=0.027) and P1NP (p=0.009).

Conclusions

[¹⁸F]NaF PET-CT captured treatment-induced lesional changes which correlated with BTMs and pain reduction, whilst no changes were seen in healthy bone NaF-metabolism during antiresorptive treatment. Therefore [¹⁸F]NaF PET-CT can be used as an objective local parameter of response to denosumab treatment in FD.

vanderbruggen@gmail.com

The added value of digital [¹⁸F]FDG PET/CT in disease staging and restaging in patients with resectable pancreatic cancer: an interim analysis

T.L. de Jong¹, D. Koopman¹, C.A.J. van der Worp², H. Stevens¹, F.A. Vuijk³, A.L. Vahrmeijer³, J.S.D. Mieog³, J.W.B. de Groot⁴, M.A.C. Meijssen⁵, L.F. de Geus-Oei⁶, P.L. Jager, MD, PhD¹, G.A. Patijn⁷

¹Department of Nuclear Medicine,

²Department of Radiology,

⁴Department of Internal Medicine,

⁵Department of Gastroenterology and Hepatology and ⁷Department

of Surgery Isala Hospital, Zwolle,

³Department of Surgery and

⁶Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden

Introduction

Disease staging and restaging in patients with resectable pancreatic cancer is routinely done with contrast enhanced computed tomography (ceCT), and is challenging. We studied the added value of digital [¹⁸F]FDG PET/CT in staging and restaging, in comparison to ceCT and Ca19-9 serum levels, in patients with resectable pancreatic cancer receiving neo-adjuvant therapy.

Methods

We prospectively included 24 patients. Digital [¹⁸F]FDG PET/CT scans and ceCT scans were acquired before (T1) and after neo-adjuvant therapy, but before surgery (T2). Ca19-9 serum levels were also measured. A team of nuclear medicine specialists, a radiologist, and a pancreatic surgeon examined all scans. We monitored new findings on [¹⁸F]FDG PET/CT as compared to ceCT at T1 and T2 for each patient. Treatment response was evaluated by measuring tumor diameter change on ceCT, by CA19-9 change in plasma, and by changes in [¹⁸F]FDG PET/CT uptake.

Results

Four of the 24 patients did not undergo resection, because the surgeon found liver metastases during surgical exploration. All of these four patients had suspected liver metastasis on PET, whereas only one was suspected of liver metastasis on ceCT. From T1 to T2, the medians for all treatment response parameters decreased: tumor diameter on ceCT (32 mm [25-37] to 26 mm [19-32]), Ca19-9 serum levels (298 U/mL [70-526] to 42 U/mL [27-134]), and [¹⁸F]

FDG PET/CT uptake (SUL 4.5 [3.8-5.5] to 1.9 [1.7-3.1]).

Conclusion

Digital [^{18}F]FDG PET/CT was able to assess undetected small liver metastasis at the baseline. Based on these preliminary findings, we expect that the addition of digital [^{18}F]FDG PET/CT to the staging and restaging of pancreatic cancer may be of added value.

Acknowledgements: This work was funded by the Isala I&W research fund and Philips Medical Inc.

dejongtonke@gmail.com

The value of [^{18}F] fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography for the diagnosis of device related infections in patients with a Left Ventricular Assist Device: A dual centre study
D. Ten Hove^{1,2}, A. Wahadat^{3,4,5}, R.H.J.A. Slart^{1,6}, M. Wouthuyzen-Bakker², G. Mecozzi⁷, P.P. Van Geel⁸, K. Caliskan⁴, O. Manintveld⁴, B. Sinha², R.P.J. Budde^{3*}, A.W.J.M. Glaudemans^{1*} (*shared authorship)

¹Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, ²Department of Microbiology and Infection Prevention, ⁷Department of Cardiothoracic Surgery, ⁸Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, ³Department of Radiology and Nuclear Medicine, ⁴Department of Cardiology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, ⁵Department of Cardiology, HagaZiekenhuis, The Hague, ⁶Department of Biomedical Photonic Imaging, Faculty of Science and Technology, University of Twente, Enschede

Background

Left ventricular assist devices (LVADs) are increasingly used for the treatment of end-stage heart failure. LVADs improve quality of life and long-term survival, but device specific infections remain cumbersome. These infections can lead to life threatening complications and are difficult to diagnose with conventional radiological imaging. In this study, [^{18}F]FDG PET/CT accuracy for the diagnosis of LVAD specific infections was evaluated with specific focus on potential confounders and the additive value of semi-quantitative analysis.

Materials/methods

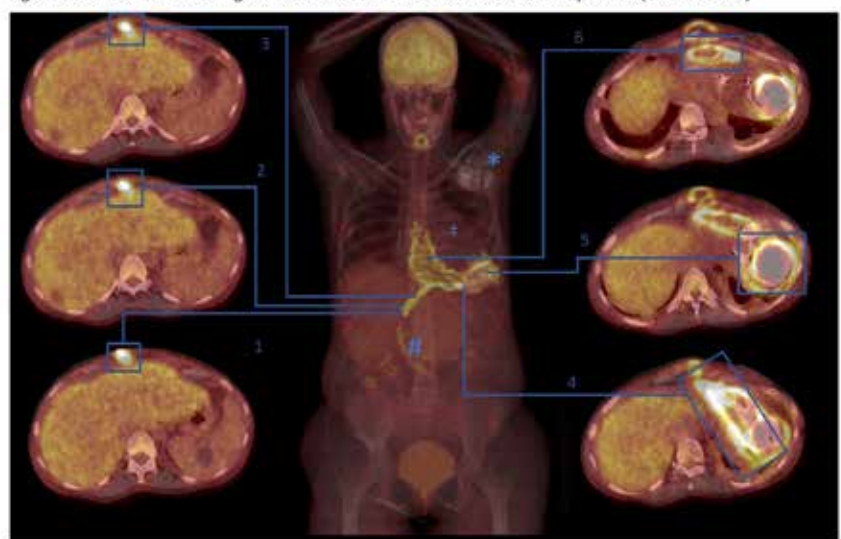
All LVAD recipients who underwent [^{18}F]FDG PET/CT between September 2013 and August 2020 in two LVAD centres in the Netherlands: University Medical Centre Groningen (UMCG) and Erasmus Medical Centre (EMC), with a suspicion of driveline and/or central device infection were included. [^{18}F]FDG PET/CT was performed according to European Association of Nuclear Medicine (EANM)

guidelines. Potential confounders were documented and assessors were blinded to the clinical context of included patients. Assessment of [^{18}F]FDG PET/CT was performed visually and semi-quantitatively with six regions of interest alongside the driveline and central device components. The final clinical diagnosis of either driveline infection or central device infection, based on findings during surgical intervention or multidisciplinary consensus, was used as the reference for diagnosis.

Results

In total 38 patients (average age 55 years, 84% males) were evaluated for a total of 55 episodes of suspected device-specific infection. Clinical evaluation established driveline infection in 28 cases, central device infection in 7 and combined infection in 4. Visual analysis obtained a sensitivity and specificity of 0.83 and 0.75 respectively, in differentiation between infected and non-infected drivelines. Visual analysis of [^{18}F]FDG PET/CT of central device components showed excellent sensitivity: 1.0,

Figure 1. Areas of interest alongside LVAD driveline and at central device components (both infected)



Legend: 1: Driveline exit site, 2: Suprafascial driveline, 3: Subfascial driveline, 4: Intrathoracic part driveline 5: Pump housing, 6: Outflow tract. NB: Note also the ICD (*), an MVP without signs of infection (#) and the residual FDG uptake below the insertion of the driveline after surgical debridement and shortening of the driveline 2 months before (#).

but suffered from poor specificity: 0.23. Semi-quantitative analysis using a SUV_{max} was comparable to visual analysis for establishing driveline infections, with a sensitivity and specificity of 0.80 and 0.84 respectively, while for central device infections, semi-quantitative analysis using a SUV_{ratio} outperformed visual analysis, with a sensitivity and specificity reaching 0.88 and 0.90 respectively.

Conclusions

$[^{18}F]$ FDG PET/CT is a valuable tool for the assessment of device-specific infections in LVAD recipients. Semi-quantitative analysis can significantly increase diagnostic accuracy of $[^{18}F]$ FDG PET/CT for the analysis of the central device components and should be considered in cases where the diagnosis cannot be rejected based on visual analysis.

d.ten.hove@umcg.nl

Dose-response and dose-toxicity relationships for yttrium-90 glass radioembolization in patients with colorectal cancer liver metastases

A.A. Alsultan, C. van Roekel, M.W. Barentsz, M.L.J. Smits, B. Kunnen, M. Koopman, R.C.G. Bruijnen, B. de Keizer and M.G.E.H. Lam

Department of Radiology and Nuclear Medicine, UMC Utrecht

Introduction

Radioembolization based on personalised treatment planning requires established dose-response and dose-toxicity relationships. The aim of this study was to investigate dose-response and dose-toxicity relationships in patients with colorectal liver metastases (CRLM) treated with glass Yttrium-90 (^{90}Y)-microspheres.

Methods

All CRLM patients treated with glass $[^{90}Y]$ -microspheres in our institution were retrospectively analysed. The tumour-absorbed dose was calculated for each measurable metastasis (i.e., $[^{18}F]$ FDG-positive and >5 ml tumour volume) on post-treatment ^{90}Y -PET. Metabolic tumour response was determined on $[^{18}F]$ FDG PET/CT by measuring the total lesion glycolysis at baseline and at three months post-treatment. Response was categorized according to the PERCIST criteria. The relationship between tumour-absorbed dose and metabolic response was determined on a per lesion and per patient basis using a linear mixed-effects regression model. Clinical and laboratory toxicity were correlated with healthy liver-absorbed dose.

Results

Thirty-one patients were included. The median tumour-absorbed dose of 85 measurable metastases was 133 Gy (range 20-1001 Gy). Per response category this was 196 Gy for complete response (CR), 177 Gy for partial response (PR), 72 Gy for stable disease, and 95 Gy for progressive disease (PD). A significant dose-response relationship was found on a tumour level with a significantly higher tumour-absorbed dose in metastases with CR (+94%) and PR (+74%) compared to metastases with PD, $p < 0.001$. A similar relationship was found on a patient level, with PR having a higher tumour-absorbed dose compared to PD (+58%, $p = 0.044$). A tumour-absorbed dose of >139 Gy predicted three-month metabolic response with the greatest accuracy (89% specificity, 77% sensitivity), while a tumour-absorbed dose of >189 Gy predicted response with 97% specificity and 45% sensitivity. The median healthy liver-absorbed dose was 63 Gy (range: 24-113 Gy). Toxicity was mostly limited to grade 1-2. There was one case

of radioembolization-induced liver disease, this patient received the highest healthy liver-absorbed dose. A positive trend was seen for most laboratory parameters in our dose-toxicity analysis.

Conclusion

A significant relation was observed between dose and response in CRLM patients treated with glass ^{90}Y -radioembolization.

a.a.n.alsultan@umcutrecht.nl

Safety and efficacy of holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma - the HEPAR Primary study

M.T.M. Reinders¹, K.J. van Erpecum², M.L.J. Smits¹, A.J.A.T. Braat¹, J. de Bruijne², R.C.G. Bruijnen¹, D. Sprengers³, R.A. de Man³, E. Vegt⁴, J.N.M. IJzermans⁵, A. Moelker⁴, M.G.E.H. Lam¹

¹Department of Radiology & Nuclear Medicine, ²Department of Gastroenterology & Hepatology Utrecht University - University Medical Centre Utrecht, ³Department of Gastroenterology & Hepatology, ⁴Department of Radiology & Nuclear Medicine and ⁵Department of Surgery Erasmus MC-University Medical Centre, Rotterdam

Introduction

In contrast to Yttrium-90, Holmium-166 (^{166}Ho) is a combined beta and gamma emitter, allowing quantitative nuclear imaging with perspective of individualized treatment planning. The aim of this prospective clinical phase I/II study was to establish the toxicity profile of ^{166}Ho -radioembolisation in patients with intermediate to advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods

Inclusion criteria: HCC without curative options, Child-Pugh (CP) $\leq$ B7 and good performance state. Patients were treated with ^{166}Ho scout and therapeutic radioembolisation, aiming for an average absorbed dose of 60 Gy in the target volume. The primary endpoint was the rate of unacceptable toxicity (i.e. total bilirubin increase grade $\geq$ 3 with ascites and low albumin) or any serious adverse event (SAE) that was related to study treatment.

Results

Thirty-one HCC patients were included, of whom 87% had multifocal disease. Twenty patients had liver cirrhosis on imaging, resulting in 45% BCLC stage B and 20% BCLC C. Median diameter of the largest tumour was 56 mm (range 15-195 mm). Unacceptable treatment-related toxicity occurred in three patients with 4 SAEs (two spontaneous bacterial peritonitis and one cholecystitis with subsequent bile duct stenosis and biliary fistula). Other side effects included fatigue (71%), back pain (55%), ascites (32%), dyspnoea (23%), nausea (23%) and abdominal pain (23%). At three and six months follow-up respectively, 54% and 84% of the target liver lesions showed complete or partial response.

Conclusion

^{166}Ho -radioembolisation toxicity in this study for a selected group of patients with HCC was within the pre-defined limits. Response data support further evaluation.

m.t.m.reinders@umcutrecht.nl

Value of regional myocardial flow reserve measurements using Rubidium-82 PET

S.S. Koenders⁴; J.A. van Dalen²; P.L. Jager¹; M. Mouden³; C.H. Slump⁴; J.D. van Dijk¹

Department of ¹Nuclear Medicine, ²Medical Physics, ³Cardiology, Isala Hospital, Zwolle, ⁴Technical Medical Centre, University of Twente, Enschede

Introduction

Visual assessment of Rubidium-82 (^{82}Rb) PET images is usually combined with global myocardial flow reserve (MFR) measurements. However, small regional flow deficits may go unnoticed when only looking at global flow values. Our aim was to compare the diagnostic value of regional and global MFR using ^{82}Rb PET in the detection of obstructive coronary artery disease (CAD).

Methods

We retrospectively included 1519 patients referred for rest and regadenoson-induced stress ^{82}Rb PET/CT without prior history of CAD. Regional MFR was calculated per vessel and per segment. Vessel MFR was defined as the lowest MFR of LAD, LCX or RCA and segmental MFR as the lowest MFR of the 17-segments. Patients were classified to have obstructive CAD if follow-up from medical records included a positive invasive coronary angiography, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting.

Results

The total population consisted of 1519 patients with no prior history of CAD. The 154 patients classified as having CAD had a lower global MFR (median 1.9 vs. 2.4), vessel MFR (1.6 vs. 2.2) and segmental MFR (1.3 vs. 1.8) in comparison to the non-CAD patients ($p < 0.001$). Receiver-operating characteristic analysis showed that the area under the curve for segmental MFR (0.80) was significantly larger ($p \leq 0.006$) than that of global MFR (0.73) and vessel MFR (0.77).

Conclusion

The use of regional MFR measurements improved the diagnostic performance of quantitative ^{82}Rb PET in the detection of CAD as compared to global MFR measurements. We therefore recommend to use segmental MFR in combination with visual assessment of ^{82}Rb PET scans.

s.s.koenders@isala.nl

Terugkijken van de webinar van de wetenschappelijke NVNG-voorjaarsbijeenkomst van 11 juni 2021 is mogelijk via de volgende link: <https://www.nvng.nl/nvng-nascholing/terugkijken-wetenschappelijke-voorjaarsbijeenkomst-11-juni-2021>

Het CWO-najaarssymposium van de NVNG zal worden gehouden op 26 november 2021 met als thema "Hybride beeldvorming". Beoogd locatie: Meander MC, Amersfoort met waarschijnlijk ook mogelijkheid om het symposium digitaal bij te wonen. Verdere details volgen ♦

Technical Development of Interventional Nuclear Imaging



M.M.A. Dietze

September 17, 2020

University of Utrecht

Promotors:

Prof. H.W.A.M. de Jong, PhD

Prof. M.A. Viergever, PhD

Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD

Several forms of medical imaging (e.g. MRI/CT) are, in addition to disease diagnosis, used for the guidance of interventional treatments. This dynamic setting places specific demands on the scanner designs, the acquisition protocols, and the subsequent data processing. In diagnostic imaging, scanners can be large with a closed gantry (since no interaction with the patient is necessary), the acquisition time can be relatively long, and data processing can be performed in the hours following the acquisition.

For interventional imaging, however, scanners need to be flexible and compact to allow for smooth integration into the busy operation room and should preferably have

an open gantry to enable easy access to the patient. Images are ideally obtained in real-time so that direct feedback on the procedure is obtained. Furthermore, image acquisition should be performed as fast as possible to not prolong the interventional procedure and processed data should be available within minutes.

For nuclear imaging (and especially hybrid imaging), it has proven difficult to translate the diagnostic scanner to an interventional setting. This is likely for two reasons. First, the SPECT and CT detectors are two separate entities on the gantry, which results in a relatively bulky device that is not flexible and has a closed gantry. And second, the nuclear and x-ray images are acquired in sequence instead of simultaneously. Such sequential imaging results in motion artifacts in a dynamic setting and limits the interpretation of real-time acquired nuclear images. Nuclear imaging in the intervention room has hence so far mostly consisted of imaging with small (hand-held) gamma cameras that lack the ability to complement the nuclear images with real-time anatomical details.

This dissertation aims to translate diagnostic SPECT/CT imaging to the intervention room. This requires a new scanner design that meets the criteria for use in the intervention room and furthermore needs several methodological contributions to optimise the acquisition protocols and to shorten the acquisition and data processing durations.

The dissertation starts by developing a SPECT scanner that can be used in the intervention room. A novel dual-layer design is proposed that accomplishes a compact and mobile scanner with

an open gantry (based on the c-arm construction of the CBCT scanner, see figure 1) that can furthermore provide simultaneous anatomical images to complement the nuclear images. Three prototype configurations are evaluated through digital simulations and phantom experiments.

The dissertation continues with methodological contributions. Patient respiratory motion is a major degrading factor for the quality of nuclear images. Conventional methods to compensate for respiratory motion require either external apparatus (e.g. a respiratory belt) or high activity levels. Both of these methods are undesired in an interventional setting and hence a new approach to motion compensation for interventional nuclear imaging is developed and evaluated through simulations and phantom experiments. Nuclear imaging scans conventionally need a long time (> 20 minutes) to acquire images with low noise. This scan duration should ideally be reduced to keep the interventional procedure as short as possible. One of the methods to reduce the scan duration is to improve the sensitivity of the system by making hardware modifications. This dissertation investigates the possibility of using collimators that focus specifically on the organ of interest to accomplish scan duration shortening. A different method to accomplish scan duration shortening is to evaluate the radionuclide distribution characteristics during the acquisition so that the scan duration is personalised for every patient. This dissertation introduces a method for adaptive scan duration reduction that is performed by performing multiple fast detector rotations and terminating



Figure 1. The developed hybrid c-arm scanner (named 'IXSI') that is placed in the intervention room of the UMC Utrecht.

the scan when sufficient information on the distribution has been obtained.

And finally, reconstructed images should be available quickly after scanning in the intervention room to ensure that valuable time is not wasted. Current state-of-the-art SPECT reconstructors require several minutes to complete and should be accelerated. In this dissertation, a deep learning-based reconstruction method is presented that generates images with a quality close to that of state-of-the-art reconstruction software in a matter of seconds.

This dissertation has realised the development of a hybrid c-arm scanner that can be used for

interventional nuclear imaging. Now that the technical work has been successfully completed, the performance of the scanner is currently being clinically evaluated in a 'first in man' study during ^{99m}Tc -MAA radioembolisation procedures. We are furthermore actively investigating the potential benefits of the scanner in other interventions, such as sentinel node procedures, parathyroidectomies, intra-arterial radionuclide therapies, interventional cardiology, and biopsies. We hope that interventional hybrid nuclear imaging will eventually have a similar impact as was achieved with diagnostic hybrid imaging.

m.m.a.dietze@umcutrecht.nl ♦

Spicing Up Prostate Cancer Theranostics



L.W.M. van Kalmthout, MD

November 26, 2020

University of Utrecht

Promotor:

Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD

Co-promotors:

J. Lavalay, MD, PhD

H.H.E. van Melick, MD, PhD

Prostate cancer (PCa) is the most commonly diagnosed malignancy in the western world and represents the second-ranked cause of cancer mortality among men in the Netherlands (1,2). Lymph node metastases in PCa patients are considered as an adverse prognostic factor and are associated with systemic metastases (3). To detect pelvic lymph node metastases, an extended pelvic lymph node dissection is considered the gold standard. Since this is an invasive procedure, reliable imaging alternatives are desirable. Hybrid imaging with prostate specific membrane antigen (PSMA) PET/CT emerged as a sensitive new imaging technique for the detection of PCa. The transmembrane glycoprotein

PSMA is significantly overexpressed in the majority of the PCa cells (4). Labelled PSMA tracers bind with a high affinity to the PSMA receptor, allowing for targeted imaging (e.g. with gallium-68 (^{68}Ga)-labelled or fluorine-18 (^{18}F)-labelled PSMA tracers) and radioligand therapy, e.g. with lutetium-177 (^{177}Lu)-PSMA.

The first chapter of the thesis presents the results of a prospective study aiming to define diagnostic value of ^{68}Ga]-PSMA PET/CT in newly diagnosed PCa patients (5). In candidates for extended pelvic lymph node dissection, ^{68}Ga]-PSMA PET/CT was performed prior to surgery. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value for the detection of lymph node metastases were calculated using histopathology as a reference. ^{68}Ga]-PSMA PET/CT detected lymph node metastases with high specificity (90.9%) and moderate sensitivity (41.5%). Implementation of ^{68}Ga]-PSMA PET/CT into the diagnostic work-up of newly diagnosed intermediate-high risk PCa patients led to change of management in 12.6%. An example is shown in figure 1. Although a negative ^{68}Ga]-PSMA PET/CT cannot rule out the presence of lymph node metastases, ^{68}Ga]-PSMA PET/CT may guide future patient selection. Secondly, agreement in ^{68}Ga]-PSMA PET/CT reporting was determined using a 5-point scale, characterising the level of suspicion of lesions. Two nuclear medicine physicians retrospectively evaluated 118 ^{68}Ga]-PSMA PET/CT scans. Structured classification with this 5-point scale provided substantial interobserver agreement in localising PCa (recurrent) tumour sites in prostate region ($\kappa = 0.67$), regional lymph nodes ($\kappa = 0.62$) and osseous

structures on ^{68}Ga]-PSMA PET/CT ($\kappa = 0.62$). It was concluded that structured reporting according to this method may optimise ^{68}Ga]-PSMA PET/CT interpretation.

Diagnostic performance of ^{18}F]-DCFPyL PET/CT compared to ^{68}Ga]-PSMA PET/CT was also assessed. PSA-stratified detection rate of both tracers was calculated in 156 post-radical prostatectomy patients with a biochemical recurrence. Overall detection rate of ^{68}Ga]-PSMA PET/CT and ^{18}F]-DCFPyL PET/CT was respectively 73.8% and 72.4% ($p = 0.85$). These data suggest that diagnostic performance of both ^{68}Ga]-PSMA-11 and ^{18}F]-DCFPyL is comparable and both tracers can be used interchangeably in clinical practice.

Part two of this thesis describes the first patient with advanced PCa, who underwent ^{177}Lu]-PSMA-617 therapy in the UMC Utrecht (6). In relation with this case, in which an exceptional clinical and biochemical response was observed, the working mechanism of ^{177}Lu]-PSMA therapy is discussed.

Additionally, the first experience with ^{177}Lu]-PSMA therapy in the Netherlands was described (7). In this study, 30 patients with advanced PCa received 1-6 therapy cycles with 6 GBq ^{177}Lu]-PSMA-617. After the first cycle, usage of analgesics decreased in 45% of the patients. During treatment, maximum PSA decrease was $\geq 50\%$ in 57% of the patients. Despite CTCAE-grade III and IV anaemia occurring in two patients (7%), all other newly originated biochemical toxicity was limited to maximum CTCAE grade I-II. Grade II xerostomia occurred in 17% of the

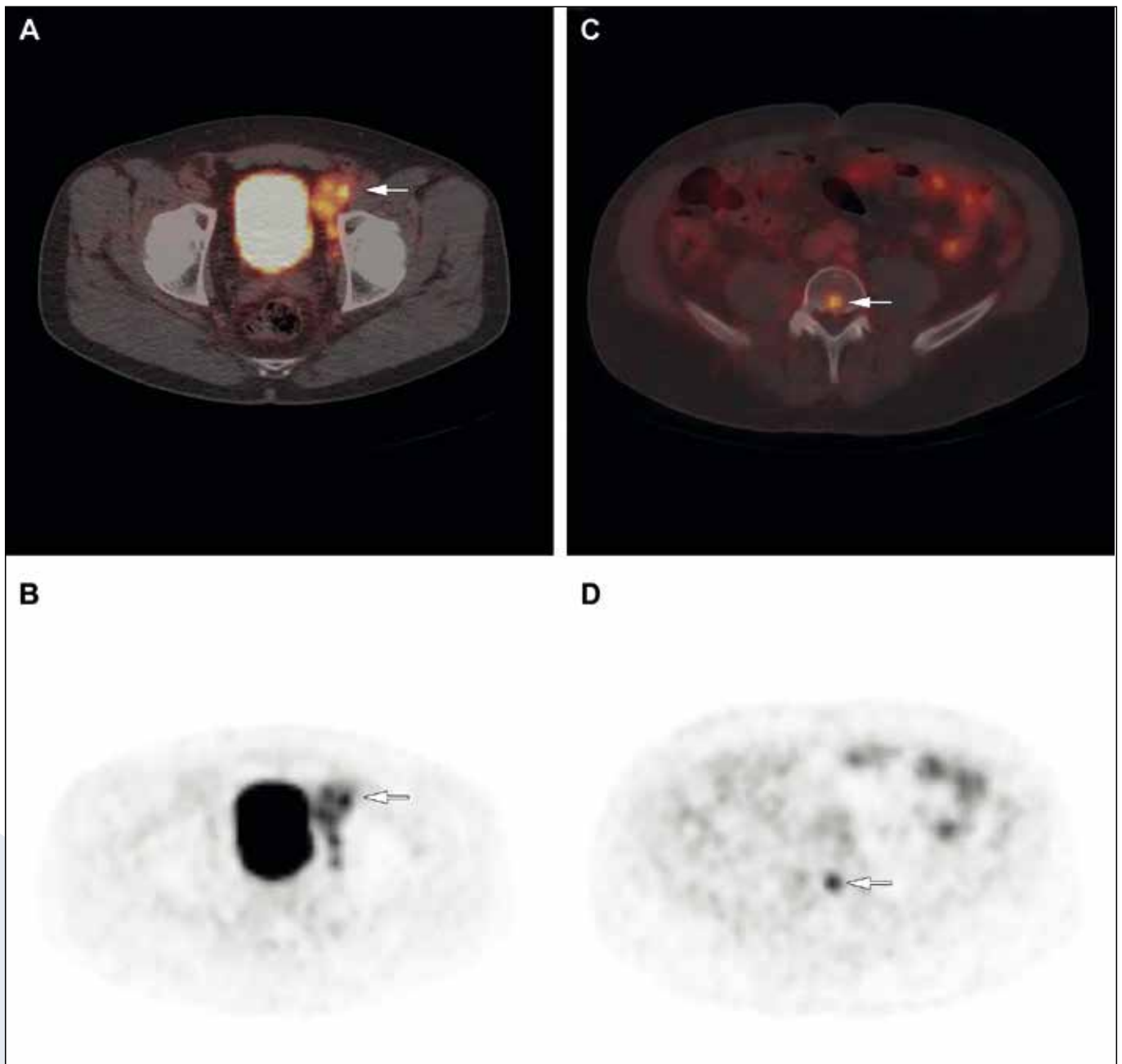


Figure 1. Transversal fused ^{68}Ga -PSMA-PET/CT (A, C) and PET (B, D) images of a 70-years old man with cT2c, Gleason 3+4=7 PCa (initial PSA-level of 102 ng/ml) and considered candidate for ePLND (MSKCC-nomogram: 86% risk of lymph node involvement). ^{68}Ga -PSMA-PET/CT showed extensive bilateral lymph node involvement (A, B) as well as a single suspected bone lesion in vertebra L4 (C, D). Biopsy of the inguinal region confirmed the PCa nature of the metastases. During the post-PET tumour board meeting, it was decided to cancel ePLND and start ADT. Six months later, PSA-level had dropped to 0.13 ng/ml.

patients. The results of this study confirmed the favourable safety and efficacy profile of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, that was earlier observed in small, German studies.

Consequently, a 54-year old patient with metastatic castration resistant PCa was described, in which [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy possibly caused severe bilateral papilledema leading to visual deficit (8). The symptoms of this patient seemed to be caused by neurological toxicity of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA treatment, or the development of diffuse leptomeningeal metastases by progressive disease during [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy. The severity of the papilledema being observed in this case, supported compressive or infiltrative optic neuropathy rather than direct toxic effects of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy. Unfortunately, lacking post-mortem autopsy results in this patient, any of the abovementioned scenarios could not be excluded, nor proven.

High accumulation of therapeutic radioligands in the salivary glands may result in the undesirable side effect xerostomia. In this thesis, the impact of external cooling with icepacks on PSMA uptake in salivary glands was prospectively studied in 89 PCa patients (9). 24 patients were scanned with (left-sided) icepacks; 20 with bilateral icepacks; 45 without icepacks. No significant differences were found in PSMA uptake comparing the bilateral icepacks-group to the patient group that was scanned without icepacks. When comparing radiotracer uptake in the intervention group (bilateral + unilateral icepacks) with the control group, however, significant differences were found with regard to radiotracer uptake in the left parotid gland differed (SUV_{max} : 11.07 versus 12.95; $p = 0.02$; SUV_{peak} : 9.91 versus 11.45; $p = 0.04$). These findings were confirmed by intra-patient analysis, revealing significant differences in

SUV_{max} and SUV_{peak} between the cooled and non-cooled parotid gland (SUV_{max} : 11.12 versus 12.69; $p = 0.00$; SUV_{peak} : 9.93 versus 11.25; $p = 0.00$). The results of this study indicate that impact of icepacks on PSMA uptake seems to be limited to the parotid glands. As clinical relevance of these findings is debatable, it was concluded that structural application of icepacks in the setting of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy needs careful consideration. Lastly, toxicity profiles of 6.0 and 7.4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy per cycle were compared. In the 6.0 GBq and 7.4 GBq group, CTCAE-grade 1-2 xerostomia occurred in respectively 13% and 20%. Grade 3 anaemia occurred in respectively 20% and 27% of the patients. All other newly originated toxicities were limited to maximum grade 2. During treatment, maximum PSA decline of >50% was observed in 60% and in 33% of the patients in respectively the 6.0 GBq group and the 7.4 GBq group. No significant differences were found, indicating that both activities are well-tolerated and may be considered in patients with advanced PCa.

l.w.m.vankalmthout-2@umcutrecht.nl ♦

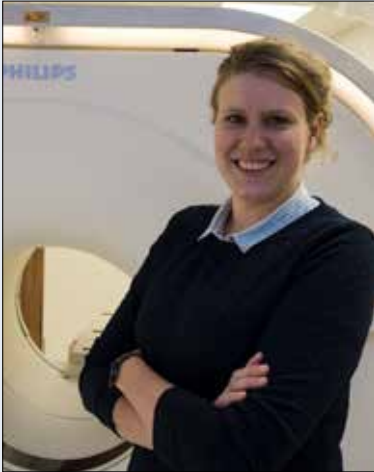
References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Incidentie, Prostaatkanker, Aantal. [Internet]. Available from: <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>. [Accessed 21 July 2021]
3. Gakis G, Boorjian SA, Briganti A, et al. The role of radical prostatectomy and lymph node dissection in lymph node-positive prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):191-9
4. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C.

Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-5

5. van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, Meijer RP, Kooistra A, de Klerk JMH, Braat AJAT, Kaldewey HP, de Bruin PC, de Keizer B, Lam MGEH. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. *J Urol*. 2020 Mar;203(3):537-45
6. van Kalmthout, L.W.M., Braat, A.J.A.T., Krijger, G.C. et al. Case report. Toepassing van 177Lu-PSMA bij een patiënt met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom. *Tijdschr Urol* 8, 16-18 (2018)
7. van Kalmthout L, Braat A, Lam M, van Leeuwen R, Krijger G, Ververs T, Mehra N, Bins A, Hunting J, de Keizer B. First Experience With 177Lu-PSMA-617 Therapy for Advanced Prostate Cancer in the Netherlands. *Clin Nucl Med*. 2019 Jun;44(6):446-51
8. van Kalmthout L, Stam A, Gans R, Lam M. Visual deficit possibly caused by lutetium-177 PSMA treatment. *BMJ Case Rep*. 2018 Oct 8;2018:bcr2018225508
9. van Kalmthout LWM, Lam MGEH, de Keizer B, Krijger GC, Ververs TFT, de Roos R, Braat AJAT. Impact of external cooling with icepacks on 68Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res*. 2018 Jul 3;8(1):56

A New Light on Prostate Cancer



J. olde Heuvel, PhD

March 26, 2021

University of Twente

Promotor:

Prof. C.H. Slump, PhD

Co-promotors:

B.J. de Wit-van der Veen, PhD

M.P.M. Stokkel, MD PhD

The main objective of radical prostatectomy is to ensure complete prostate tumour resection while minimizing damage. Despite technical advances in surgery, irradical resection of PCa still occurs frequently. Irradical resection, better known as positive surgical margins (PSM); is defined as tumour cells present in the inked surface of the prostate on final histopathology. PSMs are associated with a higher risk of recurrence and subsequent adjuvant therapy, impacting quality of life. Diagnostic imaging of PCa has progressed dramatically over the last five years, with the introduction of specific tumour targeting tracers, such as Gallium-68 prostate specific

membrane antigen (^{68}Ga]Ga-PSMA-11). It is hypothesised that combining these tracers with a novel imaging system might assist the surgeon intraoperatively with a radical excision and thus reduce the PSM rate.

An emerging technology that might be used is Cerenkov luminescence imaging (CLI). Cerenkov radiation is induced when a charged particle travels faster than the velocity of light in that specific dielectric medium inducing polarization. As the charged particle moves through the tissue, the atoms return to their ground state, thereby emitting optical photons, also known as Cerenkov radiation. CLI images can be acquired by detecting the Cerenkov light from PET tracers using sensitive optical cameras such as electron-multiplying charge-coupled device cameras. In prostate cancer, ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 could be used, as it can induce Cerenkov radiation and the detected rays from superficial layers might guide towards areas with high suspicion of a PSM. In this thesis, the application of PSMA-directed CLI was introduced to shine a new light on prostate cancer surgery.

First, we focussed on the requirements for accurate intraoperative margin assessment in PCa surgery. We conducted a technical performance study of CLI using ^{68}Ga in comparison to fluorine-18 (^{18}F). From this *in vitro* study we concluded that the light yield is linear to the activity concentration, in which ^{68}Ga showed a roughly 22 times higher light yield when compared to ^{18}F , while using the same activity level. Subsequently, the minimal activity concentration of ^{68}Ga which can be detected was lower, meaning that one can either image faster or inject a lower dosage of ^{68}Ga .

Based on the aforementioned results an *ex vivo* clinical study using ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 for intraoperative margin assessment was deemed feasible.

We explored whether ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with primary PCa can be used to obtain additional knowledge for intraoperative CLI application, with regard to the tumour location, uptake intensity and kinetics. We described a prospective study on the repeatability of ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with primary prostate cancer with a four-week interval between two scans. We concluded from this study that ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 uptake on PET/CT in primary prostate cancer is repeatable. Consequently, ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT can be used preoperative to select patients for the main CLI study, as preoperative uptake was considered a fair indicator for intraoperative uptake.

Dynamic PET/CT scans were performed using ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 to investigate the timing for CLI imaging. An uptake plateau was reached for the iliac artery and gluteal muscle 5 minutes post-injection (p.i.). In some patients, tumour uptake reached a plateau at 5 minutes p.i., whereas in others the uptake kept increasing over time and did not reach a plateau up to 60 minutes p.i. The hypothesis was that this difference between the uptake patterns is caused by tumour volume, in which in large tumours the uptake did not reach a plateau over time. Though not fully understood, the information might be beneficial for personalised dosing and radionuclide therapies in patient with low-volume tumour load. For the CLI study, we gained knowledge that at 5 minutes p.i. CLI imaging of the tumour is theoretically possible.

Lastly, we described the actual intraoperative use of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 CLI, as margin assessment technology in a prospective clinical study. The acquisition settings of the technique were optimized for the intraoperative ex vivo setting. CLI was able to accurately detect tumour in cleaved prostate specimens. In addition, the PSMs on the prostate surface were correctly identified on CLI. With respect to the safety aspects of CLI, the radiation exposure to staff was within acceptable limits. The scrub nurse next to the patient was exposed to the highest dose (0.016 mSv per procedure). The exposure to other staff was at least 3 times lower.

We elaborated on the accuracy of CLI compared to histopathology and characterised the novel identified bioluminescence signal. Solely looking at the presence of a hotspot on CLI (yes/no), the agreement between CLI and histopathology was only 31%.

Disagreement occurred profoundly at the base. When applying visual image interpretation, by giving hotspots a Likert score, the agreement improved to 59%. When close margins on histopathology (tumour $\leq 1\text{mm}$ from the inked surface) were also included as positive, the agreement was 82%. The remaining mismatch between CLI and histopathology was likely caused by the use of diathermy during surgery. Diathermy induced a bioluminescence that hampered the visualisation of the PSMs.

In conclusion, this thesis describes the possible value of CLI during prostate cancer surgery and shows that it has potential in highlighting areas at risk of PSMs. CLI might have profound clinical impact in other types of oncological surgery, taking in consideration a proper tumour to background ratio, depth sensitivity within the range of the PSM definition and the ability for intraoperative use.

The choice of radiopharmaceutical influences the CLI accuracy, regarding the penetration depth and signal yield. Next, the injected activity should be within an acceptable range regarding radiation exposure to patients and the clinical team. Finally, preoperative imaging gives essential information involving lesion uptake and location. As with every new complicated medical technology, implementation depends on teamwork and comes with hurdles. After a learning curve, CLI might light the path to better, more precise cancer treatment.

judith4192@gmail.com ♦

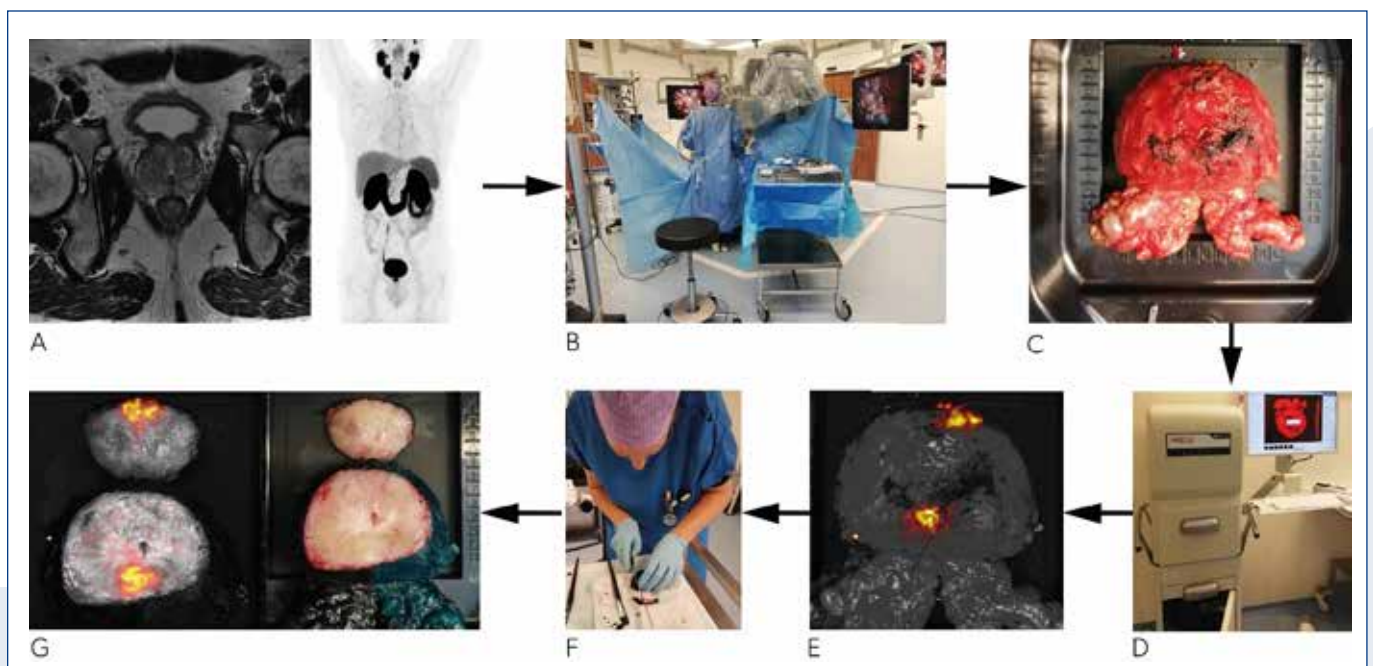
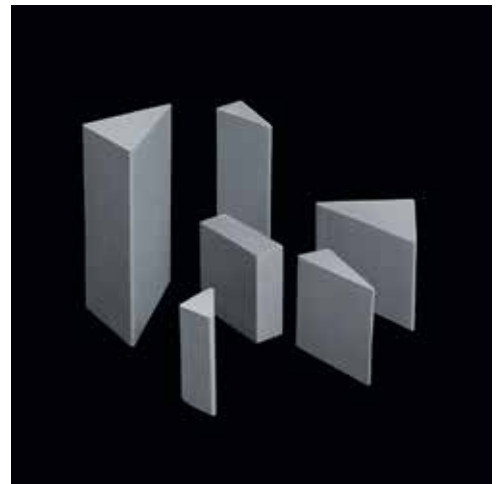
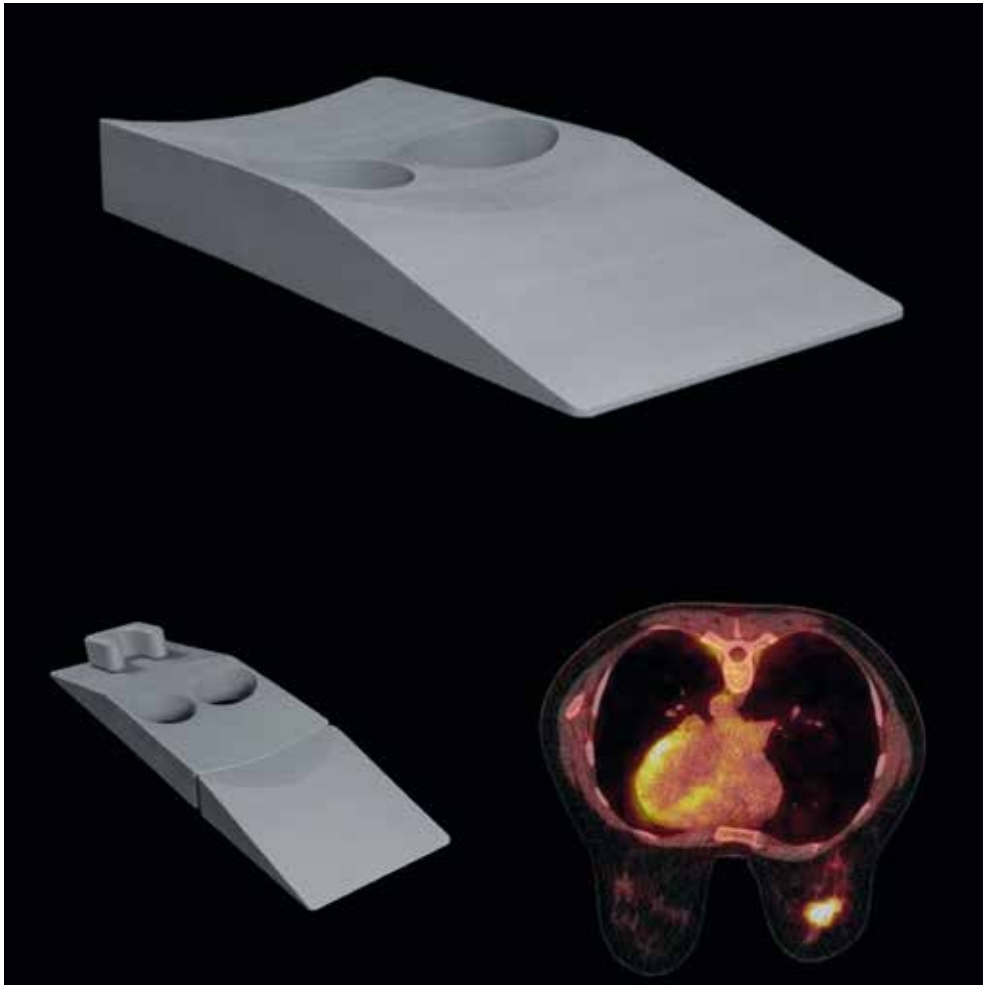


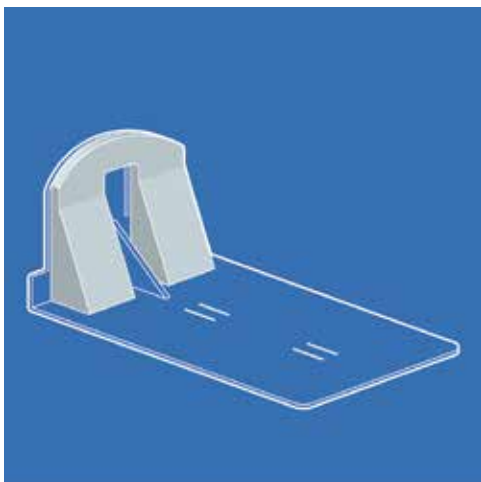
Figure 1. Workflow of the current CLI study, (A) A pre-operative MRI scan and [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT. (B) During surgery [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 is administered i.v. (C) The prostate is positioned in a disposable specimen tray. (D) Images of all six sides of the prostate using the CLI device. (E) Unfiltered Cerenkov image of the prostate specimen (F) The prostate is inked and cleaved ~1cm from the apex (G) Image of the cleaved prostate and the corresponding CLI image.



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

Contact

info@for-med.nl | www.for-med.nl



Parathyroid Gland Detection in Hyperparathyroidism with [^{18}F]fluorocholine PET/CT



W.A.M. Broos, MD, PhD

July 2, 2021

Maastricht University

Promotor:

Prof. N.C. Schaper, MD, PhD

Co-promotors:

M. Wondergem, MD, PhD

R.J.J. Knol, MD, PhD

Online thesis: <https://books.ipskampprinting.nl/thesis/555829-broos/>

Accurate preoperative localisation of hyperfunctioning parathyroid glands is important in patients with primary hyperparathyroidism who are planned for parathyroidectomy, especially since minimally invasive surgical procedures are regularly used nowadays. An upcoming imaging technique to localise hyperfunctioning parathyroid glands is [^{18}F]fluorocholine ([^{18}F]FCH) PET/CT. Objectives of the thesis were to critically review the current scientific literature related to [^{18}F]FCH PET/CT parathyroid localisation, to further specify scan acquisition protocols and

to explore the clinical implications of parathyroid localisation with [^{18}F]FCH PET/CT.

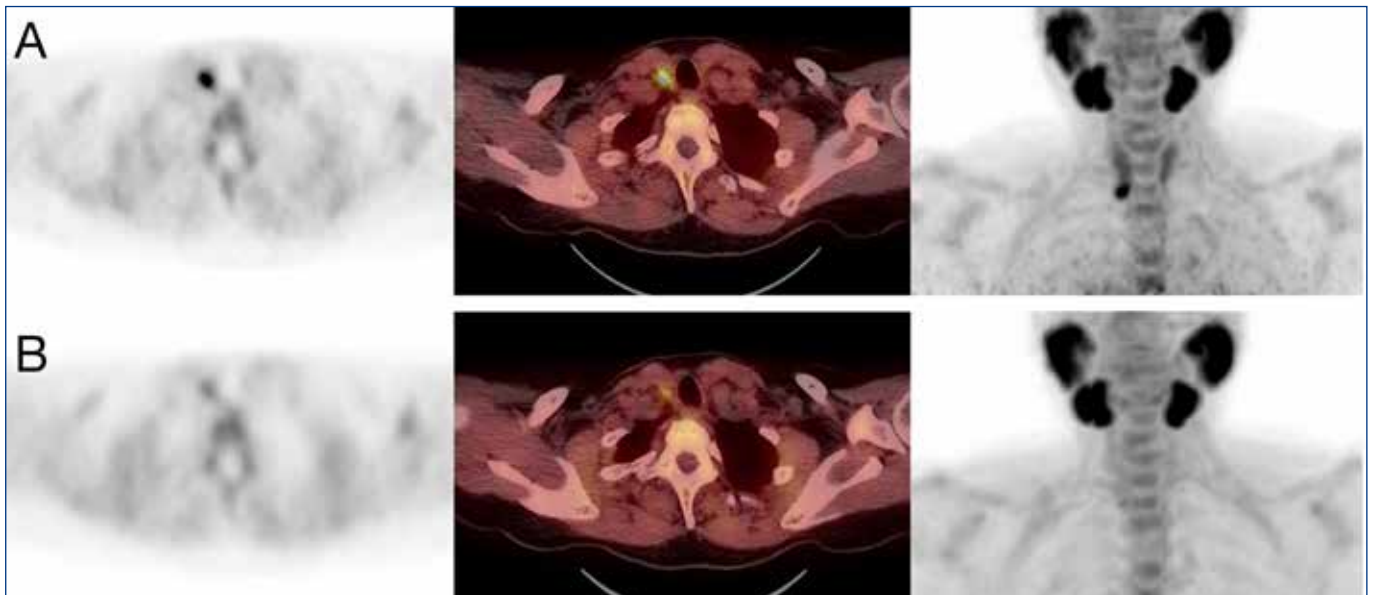
Since different scan acquisition protocols have been used throughout literature without consensus about the optimal protocol, several aspects involving scan acquisition parameters were studied. Because some hyperfunctioning parathyroid glands are known to show fast wash-out of the tracer, they can be missed on regular imaging at 60 min post-injection (p.i.) of [^{18}F]FCH (figure 1). We studied the value of an early scan at 5 min p.i. which was compared with standard late images (60 min p.i.). In a cohort of 64 patients with histopathologically proven parathyroid adenomas or hyperplasia, 20% was better visualised at the early time point, in 6% visualisation was best at 60 min p.i. and in 2% the gland was exclusively visualised on late images. With demonstration of these different wash-out patterns, we concluded that dual-time-point images can be of added value in localising parathyroid glands.

Moreover, parathyroid detection can be complicated by [^{18}F]FCH activity in surrounding structures such as the thyroid gland, obscuring parathyroid glands, or uptake in lymph nodes, a possible cause for false positive results. The value of dynamic imaging to distinguish parathyroid glands from other structures with [^{18}F]FCH uptake was studied and, additionally, these data were analysed to determine the optimal scan acquisition time points. A total of 101 dynamic scans in patients with histopathologically proven parathyroid adenomas were analysed. Differentiation of a parathyroid

adenoma from active lymph nodes was best in the first 5 min p.i., but could not definitively discriminate between the two structures. The optimal time point to distinguish a parathyroid adenoma from thyroid activity was after 10 min. All in all, dynamic scanning contributed to characterisation of hyperfunctioning parathyroid glands and determination of optimal scan acquisition time points.

To study [^{18}F]FCH PET/CT as a first-line imaging modality in clinical practice, scan performance was evaluated in a large patient cohort consisting of 271 patients with primary hyperparathyroidism. In this cohort, 139 patients underwent parathyroidectomy and the calculated parathyroid gland detection rate was 90% and 96%, in a per lesion-based and a per patient-based analysis, respectively. These results were in accordance with the available scientific literature. We concluded that the use of [^{18}F]FCH PET/CT as a first-line imaging modality is suitable in preoperative planning of parathyroid surgery.

Incidental findings are regularly detected on [^{18}F]FCH PET/CT for parathyroid imaging, but frequency and relevance are unknown. Therefore, 388 [^{18}F]FCH PET/CT scans were reviewed for abnormalities unrelated to the parathyroid glands and were correlated with follow-up data. Incidental findings were detected on 58% of the scans, abnormally increased [^{18}F]FCH uptake was detected in 22% of the patients and malignant lesions were detected in 10 patients (2.6%). Especially breast cancer was a frequently detected



Figuur 1. Example of a dual-time-point [^{18}F]FCH PET/CT with superior visualisation of a parathyroid adenoma on early images. **A.** Early images (from left to right: axial AC PET, PET/CT fusion and MIP images acquired at 5 min after injection) show intense tracer uptake in a right inferior parathyroid adenoma. **B.** Late images (from left to right: axial AC PET, PET/CT fusion and MIP images at 60 min after injection) show a nearly complete washout of the tracer.

incidentaloma in this particular patient population in which women are typically over-represented.

In conclusion, the results of the studies presented in the thesis are in line with the available scientific literature on [^{18}F]FCH PET/CT parathyroid imaging and demonstrate superior performance of this imaging technique to localise hyperfunctioning parathyroid glands. Moreover, the findings contribute to optimisation of

scan acquisition protocols and give a better insight into the frequency and relevance of incidental findings on [^{18}F]FCH PET/CT scans. Finally, although several aspects of this novel imaging technique should be further clarified, such as cost-effectiveness, the expectation is that in the future [^{18}F]FCH PET/CT will have a prominent role in parathyroid imaging.

w.broos@nwz.nl ♦

Voor u als
NVNG-lid
vrije toegang
tot alle uitgaven!

tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**

Waar bent u naar op zoek?

UITGAVEN ABONNEMENT VACATURES NIEUWS AGENDA OPLEIDINGEN ADVERTEREN REDACTIE

Laatste uitgave

Maart 2019

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
BESCHOUWING Gevolgen van het Besluit basisveiligheidsnormen

lees meer

Abonnement

Inschrijven nieuwsbrief

Uit de oude doos

FOTO ARCHIEF TVNG

Nieuws

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019

NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG

Meer nieuws

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

In Memoriam: Marion Hendriks-de Jong



Zondag 16 mei ontvingen we het verdrietige bericht dat Marion Hendriks-de Jong, een gewaardeerde collega, is overleden aan de gevolgen van kanker. Ondanks haar ziekte bleef Marion positief, vol met plannen en dankbaar voor het leven.

Marion heeft biologie, biochemie en endocrinologie gestudeerd aan de Universiteit van Wageningen (cum laude), waarna ze in 1985 verhuisde naar Rotterdam om daar haar promotieonderzoek getiteld "Thyroid Hormone Transport Into Liver Cells: Its (Patho)Physiological Significance" uit te voeren. In 1989 startte ze haar eigen onderzoeksgroep aan de

afdeling Nucleaire Geneeskunde in het ErasmusMC op het gebied van tumorbeeldvorming en therapie. Haar onderzoek heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan het recent goedgekeurde Lutathera® ([¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-TATE) voor de behandeling van patiënten met neuroendocrine tumoren.

In 2007 werd Marion benoemd tot hoogleraar nucleaire biologie aan het ErasmusMC. Marion was de drijvende kracht achter verschillende landelijke en internationale onderzoekssamenwerkingen alsmede een inspiratiebron voor jonge onderzoekers. Meer dan 50 promovendi hebben hun promotieonderzoek succesvol afgerond onder haar begeleiding en ze is mede-oprichtster van het women-in-science talentprogramma van het ErasmusMC.

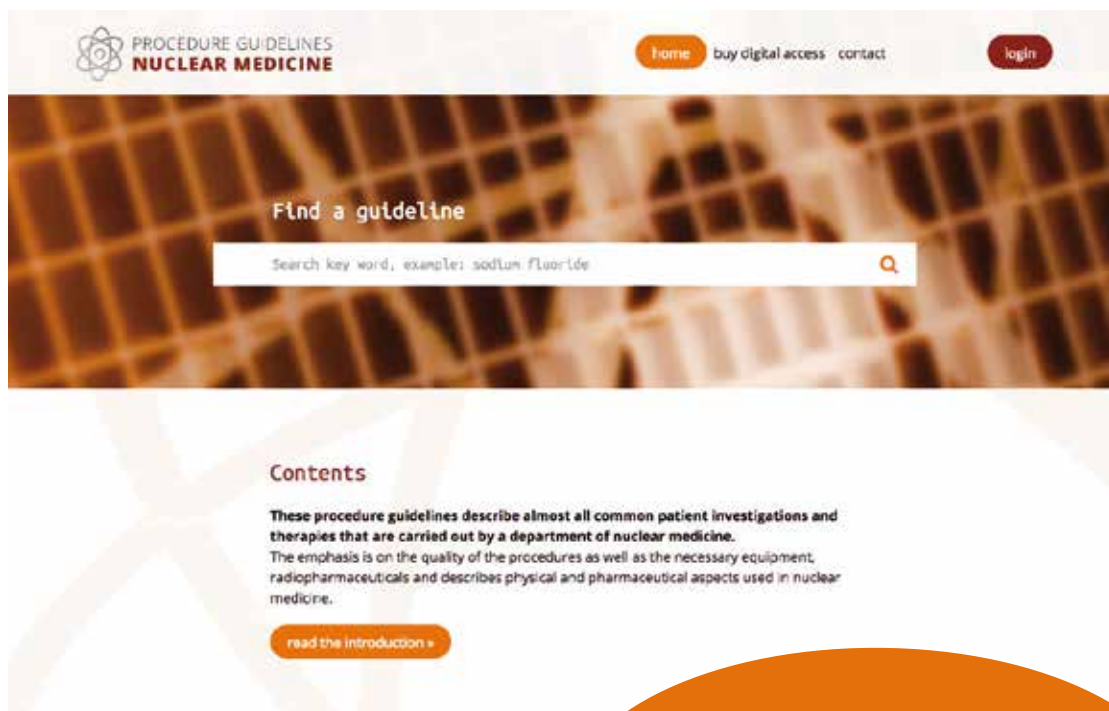
Marion heeft meer dan 450 peer-reviewed artikelen gepubliceerd, altijd van hoge kwaliteit. Ze heeft verschillende prijzen ontvangen voor haar onderzoek, waaronder de EANM Marie Curie Award. In Nederland was ze lid van de onderwijscommissie van de NVNG (2009-2011) en mede dankzij haar inbreng zijn radiochemici nu actief betrokken bij de vereniging. Daarnaast was ze samen met Otto Boerman, Bert Windhorst en Philip Elsinga oprichter van de Nederlandse

Klinische Radiochemie Vereniging (NKRv), momenteel nog steeds een actieve vereniging die twee keer per jaar workshops organiseert om kennisoverdracht en samenwerking tussen onderzoeksgroepen die werken aan tracer ontwikkeling in Nederland te stimuleren.

Op Europees gebied was Marion nauw betrokken bij de EANM, waar ze onder andere voorzitter is geweest van het Translational Molecular Imaging & Therapy Committee (2013 - 2017), ze het M2M (Molecule to Man) Track initieerde en een excellente highlight lecture gaf getiteld "Gimme gimme gimme those nuclear Super Troupers" op het EANM congres gehouden in Gothenburg, Zweden (2014).

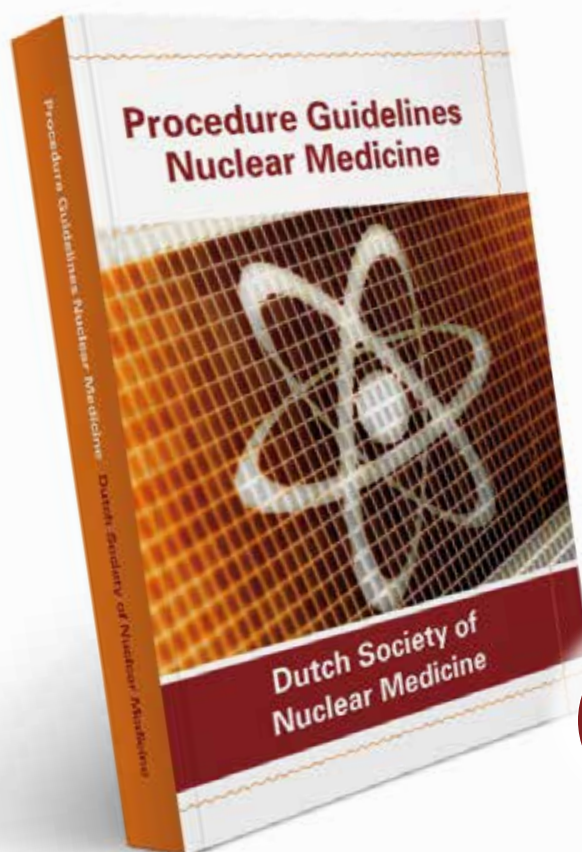
Naast haar werk was Marion een gepassioneerde fotografe en blogger die haar familie altijd op de eerste plaats stelde. Haar positiviteit was een inspiratie voor de mensen om haar heen. Marion zal zeer gemist worden door haar ouders, vijf zussen, kinderen, die ze samen met haar geliefde man heeft opgevoed, en natuurlijk door haar kleindochter. Haar echtgenoot en liefde van haar leven, Jan, overleed helaas reeds in 2019.

d.vugts@amsterdamumc.nl
sandra.heskamp@radboudumc.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)

Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam



Het voormalige Zuiderziekenhuis vanuit de lucht.

Geschiedenis van het ziekenhuis

Het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam Zuid is voortgekomen uit de fusie van het Zuiderziekenhuis en het Sint Clara Ziekenhuis.

Zuiderziekenhuis

Al vanaf 1912 is de gemeente Rotterdam voornemens een ziekenhuis te bouwen in Rotterdam Zuid vanwege de snelle groei van de bevolking op de Zuidoever van de Maas. Een ontwerp uit 1918 voorziet in een gebouw met 1000 bedden, dat is er nooit gekomen. Uiteindelijk wordt tijdens de crisis een veel bescheidener ontwerp gerealiseerd met een hoofdgebouw en 4 paviljoens. Het gemeentelijke Zuiderziekenhuis aan de Groene Hilledijk wordt op 1 augustus 1939 geopend en telt 291 bedden.

Tijdens de polio-epidemie van 1955 worden verlamde kinderen in eerste

instantie provisorisch opgevangen in het Zuiderziekenhuis, vanaf 1958 in een aparte wooneenheid ("de Ark") op het ziekenhuisterrein. Tot 2010 worden hier polio-patiënten verzorgd. Vanwege branden bij Shell Pernis in

1968 en 1974 is in het Zuiderziekenhuis een brandwondenafdeling, vanaf 1985 in een eigen gebouw: het brandwondencentrum. In 1996 wordt het ziekenhuis geprivatiseerd.



De opening van het Zuiderziekenhuis op 1 augustus 1939.

Sint Clara Ziekenhuis

Na de Tweede Wereldoorlog wordt in 1949 op initiatief van het Sint Franciscus Ziekenhuis het Sint Clara Ziekenhuis opgericht, katholiek maar "voor alle gezindten". In eerste instantie alleen een kraamafdeling met 20 bedden gevestigd in een villa, maar al in 1951 uitgebreid met 3 paviljoens (125 bedden). Vanwege de gestage groei van het Sint Clara Ziekenhuis wordt in 1968 een nieuw gebouw met 604 bedden in gebruik genomen naast de oude locatie.

Fusie

Op 1 januari 2000 fuseren de twee ziekenhuizen, de lokaties Zuider en Clara blijven behouden. De naam van de nieuwe organisatie (Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, MCRZ) wordt in 2008 gewijzigd in Maasstad Ziekenhuis. In 2011 wordt verhuisd naar de huidige locatie. Het nieuwe ziekenhuis wordt verwarmd met restwarmte van de industrie van de Rotterdamse haven. Het Sint Clara Ziekenhuis is gesloopt, tegenwoordig zit hier de Feyenoord jeugdopleiding. Het Zuiderziekenhuis is grotendeels behouden, met in de paviljoens woningen en in het hoofdgebouw een school (het Zuider Gymnasium). Het is aan de lezer om te bepalen welke opleiding van meer waarde is.

Het huidige Maasstad Ziekenhuis is lid van de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) en onderdeel van Santeon, een groep van 7 topklinische ziekenhuizen die samenwerken bij kwaliteitsverbetering. Het Maasstad werkt in de regio ook samen met het Ikazia Ziekenhuis en het Van Weel Bethesda Ziekenhuis in de Coöperatie Zorg op Zuid. Het Maasstad Ziekenhuis telt 600 bedden.

Nucleaire geneeskunde

Geschiedenis

De nucleaire geneeskunde werd in het begin van de jaren '70 in het Sint Clara Ziekenhuis niet door een



Het Sint Clara Ziekenhuis in 1969.

internist geïntroduceerd, maar door een radioloog: Henk Becking (1923-1998). In het nieuwe gebouw van het Clara was een radiotherapie-bunker gebouwd, maar de radiotherapie ging naar het Daniël den Hoed Ziekenhuis. De vrije ruimte kon goed worden gebruikt als therapiekamer voor jodiumtherapie, waarbij de diagnostiek werd verricht op een rectilineaire scanner. Ook na de erkenning van de nucleaire geneeskunde als zelfstandig medisch specialisme in 1984 werd het vak in het Sint Clara Ziekenhuis (en later in het MCRZ) voornamelijk uitgevoerd

door radiologen, te weten: Henk van Soest, Ger Ritsema en Peter Ophof. De AIOS radiologie werden destijds uiteraard ook onderwezen in de nucleaire geneeskunde, de huidige AIOS lopen hun nucleaire stage in het Erasmus MC.

In de jaren '80 was er een mengelmoeie aan camera's (bijvoorbeeld een 7-pinhole SPECT voor myocard onderzoek, een Micro-dot imager, gamma-camera's van Siemens, Picker en CGR), deze werden in 1991 vervangen door systemen van GE. Rond de eeuwwisseling werden 2 nieuwe camera's geplaatst van het



Het Maasstad Ziekenhuis luchtfoto, uitgelicht.



Het Maasstad Ziekenhuis, vooranzicht.

Jasper Emmering is full-time nucleair geneeskundige, van de 13 radiologen hebben er 3 (Hans van der Lelij, Ronald Wassenaar en André Niezen) nucleaire geneeskunde als 1 van hun aandachtsgebieden (gezaamenlijk 1,6 fte). Er zijn 4 klinisch fysici waarvan 1 (Ward Jennekens) primair belast is met de nucleaire geneeskunde, Laura Kuipers is de ziekenhuisapotheker met nucleaire geneeskunde in haar portefeuille.

De afdeling heeft 12 medisch nucleair werkers (waarvan 2 stralingsdeskundigen met niveau 3) en 2 administratief medewerkers. Doorgaans zijn er 2 leerling MNW-ers en meerdere radiologie laboranten zijn inzetbaar op de nucleaire geneeskunde. Aansturing van de nucleaire geneeskunde ligt primair bij Fred Remeeus en Jasper Emmering. De afdeling beschikt over 3 dubbelkops gammacamera's waarvan 1 SPECT-CT, en 1 PET-CT, alle 4 van Siemens. Deze dateren uit 2011 en worden de komende 2 jaar gefaseerd vervangen met in de nieuwe situatie 2 SPECT-CT's en 1 digitale PET-CT. Tevens is er een DEXA-scanner (Hologic Horizon A). Er is een Hotlab en vrijwel alle

type GE Millenium waarvan 1 Hawkeye met SPECT-CT.

In 2007 werd het ziekenhuis voor het eerst gevisiteerd door de NVNG en werd begonnen met PET-CT (een mobiele PET-CT van Alliance Medical). Na de verhuizing in 2011 kreeg de afdeling Siemens camera's. In 2008 kwam Filiz Çelik (oud redacteur van dit tijdschrift) als eerste nucleair geneeskundige in het ziekenhuis werken (primair voor aanvullende radiologische scholing) en in 2010 begon Ibrahim

al Butaihi als nucleair geneeskundige in het Maasstad. Samen met hoofdlaboranten Rens Weeterings en later Fred Remeeus heeft Ibrahim de afdeling succesvol geleid en laten groeien. Helaas is hij in 2020 door ziekte gedwongen om met het vak te stoppen. Hij is opgevolgd door Jasper Emmering.

Huidige situatie

Het Maasstad Ziekenhuis heeft al sinds oudsher een geïntegreerde afdeling nucleaire geneeskunde en radiologie.



Dr. Henk Becking



Rens Weeterings achter de knoppen. Links diskette-stations.



Hotlab. Rechts Henk van Soest, links Rens Weeterings.

nucleair geneeskundige onderzoeken worden aangeboden, inclusief PET-CT met [^{68}Ga][Ga-DOTATOC, [^{18}F] Flutemetamol, [^{18}F]FES, [^{18}F]Choline (voor bijschildklierpathologie) en [^{18}F] PSMA-1007.

Behandelingen worden uitgevoerd met [^{223}Ra]Radiumchloride, [^{153}Sm] Lexitronam, [^{90}Y]Citraat-colloïd (intra-articulair) en [^{131}I]Natriumjodide, deze laatste zowel voor benigne als maligne schildklierziekten. De afdeling



Ibrahim al Butaihi



Picker Dyna Camera.

beschikt over 2 therapiekamers. Het Maasstad Ziekenhuis is onderdeel van het Schildkliernetwerk en het regionale MDO dat dit schildkliernetwerk verzorgt. De afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde van het Maasstad Ziekenhuis is onderdeel van het Schildkliernetwerk en onderdeel van het Anser Prostaatnetwerk.

Toekomst

De nabije toekomst zal in het teken staan van het vervangen van het camerapark en de bijbehorende verbouwingen. Niet fijn, maar wel nodig om toekomstbestendig te blijven. De langjarige trend met een steeds groeiend aantal verrichtingen is door de COVID-pandemie onderbroken,



Maatschap (onvolledig), met bovenste rij van links Ronald Wassenaar, Jasper Emmering en André Niezen. Hans van der Lelij gehurkt in het midden.

maar we verwachten dat de groei terug zal keren. Behalve een toename in productie verwachten we ook verbeteringen van bestaande onderzoeken dankzij betere hardware en software. Ook kijken we uit naar nieuwe ontwikkelingen zoals [^{18}F]Flurpiridaz voor myocardperfusie PET, PSMA-therapie (in eerste instantie met [^{177}Lu]Lu-PSMA-617) en zowel diagnostiek als mogelijk therapie met FAPI-tracers.

Het is een blijvend voordeel dat in het Maastricht Ziekenhuis radiologie en nucleaire geneeskunde al jaren succesvol geïntegreerd zijn. De patiënt met een hybride onderzoek wint, omdat de nucleair geneeskundige laagdrempelig kan overleggen over bijvoorbeeld een interstitieel longbeeld of de aard van een solitaire bothaard. Ook zijn alle onvermijdelijke (?) strubbelingen rondom een integratieproces niet aan de orde, want het proces is al doorlopen. Tenslotte is de afdeling voorbereid op de toekomst als er ruimte moet komen voor nucleair radiologen met naast de nucleaire geneeskunde ook een radiologisch aandachtsgebied.

De toekomst ziet er zonnig uit, maar het wordt hard werken!

emmeringj@maasstadziekenhuis.nl ♦



MNW-ers en administratief medewerkers (onvolledig) in 2017, met linksonder Rens Weeterings en Fred Remeus.

De dynamiek van de mobiele PET periode

Omstreeks 2000 hadden slechts drie ziekenhuizen in Nederland een PET scanner. Alle drie waren medische centra verbonden aan universiteiten: de Rijksuniversiteit Groningen, de Vrije Universiteit Amsterdam en de Radboud Universiteit Nijmegen. Deze scanners werden destijds het meest ingezet voor longkanker maar het was in de verwachting dat er een uitbreiding naar diagnostiek van maligne lymfomen, hoofdhalstumoren, melanomen en colorectaal carcinomen zou komen. Eind 2005 begin 2006 was het aantal scanners toegenomen tot acht PET- en vijf PET-CT toestellen.

Daarnaast maakten dertien ziekenhuizen in Nederland gebruik van twee mobiele PET scanners en één mobiele PET-CT welke waren gehuurd en op afgesproken tijden voor een halve of hele dag naar het medisch centrum toe kwamen. In een door ZonMw gepubliceerde inventarisatie naar PET(-CT) in Nederland waren er in 2006 negen centra met plannen om vaste PET-CT scanners te installeren, in de meeste gevallen centra die gebruik maakten van een mobiel systeem (1). Het huren van een mobiele PET scanner was, in feite, de overgang naar het creëren van volwaardige PET centra zoals tegenwoordig in Nederland de norm is geworden. Het ter beschikking stellen van PET technologie in mobiele eenheden was met name een initiatief van IHG (*International Healthcare Group*), een Nederlandse onderneming die jaren later met *Alliance Medical Diagnostic Imaging* (AMDI) zou fuseren, en kreeg tussen 2002 en 2006 een enorme impuls mede door de uitbreiding vanuit Nederland naar andere Europese landen.

De mobiele PET functionaliteit werd mogelijk na de introductie begin deze

eeuw van compacte PET toestellen voorzien van LYSO scintillatiekristallen en de beschikbaarheid van [^{18}F]FDG door meerdere productiecentra in Nederland. Het PET Ecat Accel model van Siemens was het voornaamste toestel in de mobiele eenheden van IHG zoals te zien in onderstaande foto.

PET patiëntenonderzoeken werden zowel digitaal via cd-rom als analoog op film aangeleverd. Het starten van PET diagnostiek "op wielen", zoals men destijds zei, betekende het begin van een vruchtbare periode waar klinische innovatie in de zorg en kennisoverdracht elkaar versterkten. Met name in de eerste jaren van de mobiele PET werden regelmatig masterclass sessies georganiseerd met deelname vanuit de gevestigde PET centra in academische ziekenhuizen. Eén van de hoogtepunten van de mobiele PET periode was de beschikbaarheid over de eerste PET/CT modellen, wat een voorsprong

betekende van de mobiele t.o.v. de vaste PET diagnostiek in Nederland. Voor het eerst werd het ook mogelijk om sessies te plannen met PET/CT gecombineerd met een diagnostische CT, wat leidde tot gezamenlijke beoordelingen van de beelden door nucleair geneeskundigen en radiologen. Deze aanpak werd versterkt door de introductie van de eerste PET/CT fusie softwareprogramma's. Uit de Oude Doos geeft in deze editie aandacht aan deze enigszins ondergewaardeerde periode van de nucleaire geneeskunde in Nederland.

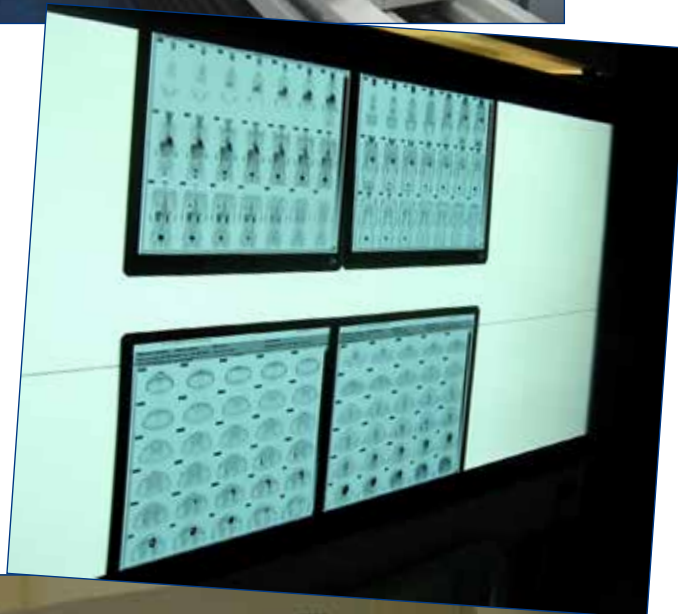
Referenties

1. Vos L, van Liere-Visser, Hoeksema J, van Kammen, Obertop H. De PET gescand - ZonMw inventarisatie naar PET(-CT) in Nederland. Rapport te vinden op: <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/aantal-pet-scanners-neemt-toe.htm>

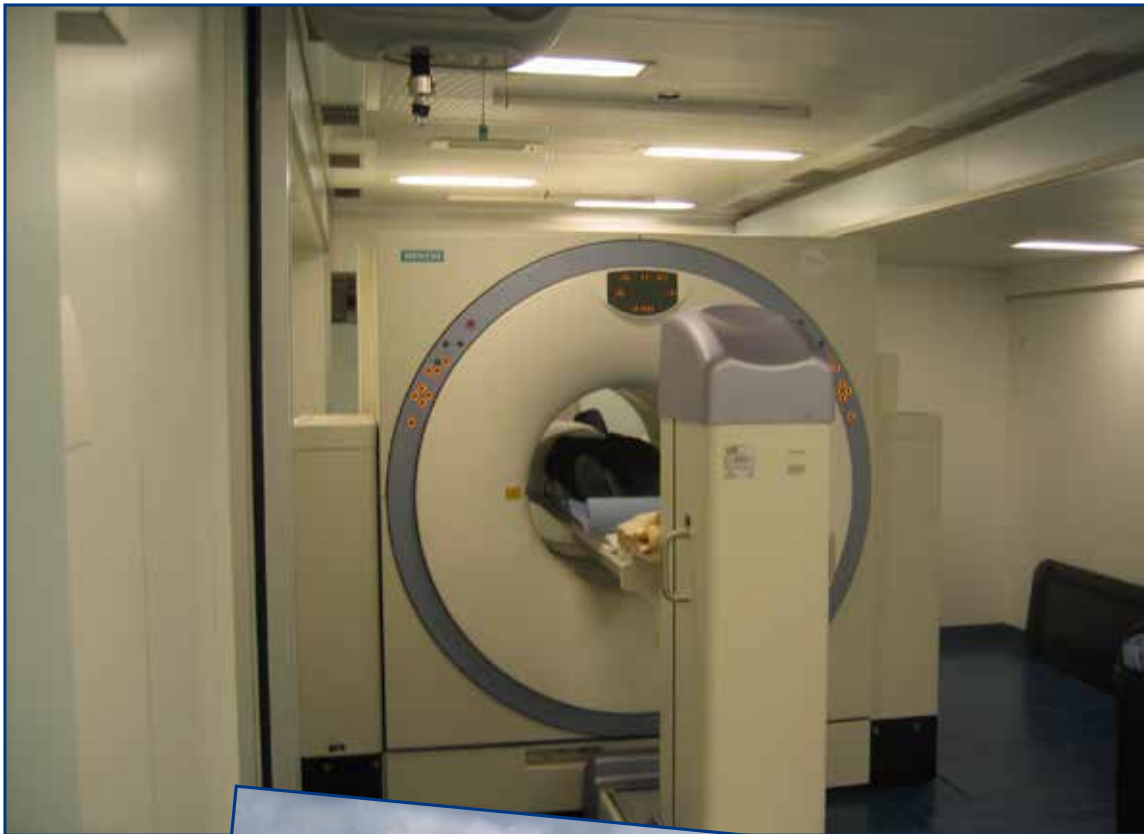




Mobiele PET sessies in ziekenhuizen gelegen niet ver van een productiecentrum van [^{18}F]FDG begonnen meestal in de vroege uren van de ochtend. Toediening van het radiofarmacon werd geëffectueerd op de afdeling nucleaire geneeskunde en na de rustperiode gingen de patiënten naar de mobiele PET welke geplaatst was buiten de inrichting. In sommige gevallen werden de patiënten getransporteerd in een rolstoel zoals geïllustreerd door de twee bovenste foto's, genomen op een warme dag in juni 2002. Dit in schril contrast met de sessies uitgevoerd in wintertijd (onderste foto). Nucleair geneeskundige dr. Renato Valdés Olmos: "Ondanks de vele omstandigheden waardoor geplande sessies in problemen konden raken werden in de ruim 4 jaar mobiele PET in het AvL slechts een paar van de honderden sessies uitgesteld. Meestal gebeurde dit in verband met problemen in de levering van [^{18}F]FDG. Klinische indicatie, dagprogramma, patiëntvoorbereiding, toediening, rusttijd enzovoort waren allemaal strak gepland. Er was als collectieve inspanning een zeer goede multidisciplinaire leerperiode voor de komst van de vaste PET/CT medio 2006".



In de periode 2002-2004 werden mobiele PET-onderzoeken uitsluitend verricht met gebruik van een PET Ecat Accel model van Siemens (bovenste foto). De studies werden op film aangeleverd met zowel gecorrigeerde als ongecorrigeerde coupes (middelste foto). Daarnaast was het mogelijk de beelden op een viewer te analyseren dankzij een aangeleverde cd-rom (onderste foto). Nucleair geneeskundige dr. Ton Zwijnenburg over deze periode: "In 2002 bedroeg het aantal PET onderzoeken in de regio Kennemerland 150, alle verricht in het VUmc. Onze inschatting was dat die aantallen de daaropvolgende 2 jaar zouden verdubbelen en in 2005 op 900 zouden uitkomen. Dit zou uiteraard fors op onze begroting drukken en mede door dat vooruitzicht kregen we toestemming om zelf de onderzoeken te gaan uitvoeren m.b.v. de mobiele scanner van IHG. We hadden juist de twee afdelingen nucleaire geneeskunde van het Spaarne Ziekenhuis gecentraliseerd in Haarlem zodat er in Heemstede een afdeling inclusief Hotlab leegstond die bovendien was gesitueerd naast een parkeerplaats met een eigen uitgang daarnaartoe. Met een relatief kleine verbouwing werden twee voorbereidingsruimtes gecreëerd naast de verslagruimte die er al was. We begonnen met één dag in de twee weken waarbij soms nog moest worden geleurd om de 6 slots gevuld te krijgen! Dat waren toen nog voornamelijk patiënten met longkanker zodat de mobiele unit de bijnaam "long vehicle" kreeg. Toen de mobiele PET/CT unit beschikbaar kwam in 2004 waren wij de eerste afdeling in Nederland die deze konden gaan gebruiken, inmiddels in Hoofddorp. De PET diagnostiek had in de tussentijd zo'n vlucht genomen dat we toestemming kregen voor de plaatsing van onze eerste vaste PET/CT scanner op de afdeling in Hoofddorp in 2006."





In 2004 werd PET/CT (Siemens Biograph Emotion) als mogelijkheid toegevoegd aan de mobiele PET diagnostiek (bovenste foto op vorige pagina). Wat een unicum was in die tijd werd geleidelijk de norm voor Nederland. Door de toevoeging van de CT-component waren de wagens met PET/CT zwaarder dan de gewone PET eenheden, wat een versterking van de grond onder de wagen vereiste. Een ander technisch aspect was de noodzaak van een eigen elektriciteitsvoorziening in de vorm van een noodgenerator welk door dezelfde firma werd geleverd (rood kastje op onderste foto op vorige pagina). Daarnaast werd de formatie uitgebreid met deskundig personeel, meestal afkomstig van academische PET centra (zoals Bas Hoving hierboven afgebeeld). Met de introductie van PET/CT bereikte de mobiele PET diagnostiek een hoogtepunt met later uitbreiding naar Europa vanuit Nederland. Voormalig IHG/AMDI medisch nucleair medewerker Bas Hoving (tegenwoordig applicatie specialist beeldvorming in het Amsterdam UMC)

hierover: "In 1996 hebben we met een heel professioneel team de eerste klinische standalone PET scanner in gebruik genomen op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het VUmc. Zelf heb ik toen voorafgaand aan de inrichting van het PET Centrum in het VUmc 6 weken stagegelopen in het Cyclotron en PET Research instituut in Hammersmith, Londen. In 2003 werd ik door IHG gevraagd om voor hen te komen werken. Ik vond het leuk om mijn PET ervaring en kennis te kunnen delen binnen dit mobiele scanbedrijf. Het reizen naar en pionieren voor de Nederlandse en Scandinavische ziekenhuizen was een bijkomende uitdaging. We zijn destijds in de mobiele units begonnen met een standalone PET 2D/3D scanner met 3 Germanium-68 transmissiebronnen, de Siemens Ecat Accel. De mobiele setting zorgde voor veel onverwachte omstandigheden en situaties. De zwaarte van de wagens had veel extra ondersteuning nodig. Het regelen van de netwerkverbindingen met kabels, firewalls, etc was niet altijd makkelijk, zeker niet met de weersomstandigheden zoals

sneeuw. Verder moesten wij na elke verplaatsing in Scandinavië een nieuwe 2D/3D normalisatie uitvoeren voor de PET scanner (+/- 6-8 uur) omdat er een groot verschil was in aardmagnetische straling met Nederland. In de beginperiode hadden we voornamelijk oncologische indicaties zoals maligne lymfomen, melanoom, longcarcinoom en onbekende primaire maligniteit. In Tallinn, Estland moesten we alleen maar PET 2D whole body scans met 12-13 bedposities uitvoeren. Bijna de enige indicatie hier was melanoom. De logistieke organisatie van een ziekenhuis dat de mobiele PET(-CT) unit huurde was uitermate belangrijk. Dit was met recht het beste in het AvL ziekenhuis. Elke MBq [^{18}F]FDG werd zorgvuldig verdeeld onder de geplande patiënten. Het enthousiaste en gemotiveerde AvL-team zorgde voor de juiste voorbereiding en vervoer van de patiënten naar de mobiele scanner. Het was een mooie tijd voor IHG/AMDI om deze dure PET(-CT) techniek (1-2 miljoen euro voor een scanner) te kunnen faciliteren voor de Nederlandse ziekenhuizen." ♦



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

Hoofredacteur

dr. B.F. Bulten
b.bulten@skbwinterswijk.nl
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie

dr. J.J.M. Balink
drs. B. Bosveld
drs. J. Emmering
prof. dr. H. Everaert
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie

Bureau redactie

drs. Anuska Muijres
T: 0475 597152
E: anuska@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

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

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Annemieke Peeters

Abonnementen

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

Verschijningsdata, jaargang 43

Nummer 4: 22 december 2021

Verschijningsdata, jaargang 44

Nummer 1: 23 maart 2022
Nummer 2: 22 juni 2022
Nummer 3: 21 september 2022

Aanleveren kopij, jaargang 43

Nummer 4: 1 oktober 2021

Aanleveren kopij, jaargang 44

Nummer 1: 1 januari 2022
Nummer 2: 1 april 2022
Nummer 3: 1 juli 2022

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Adviesraad

prof. dr. R.J. Binnink
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. Pruijm
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

Cursus- en congresagenda

2021

EANM 2021 - 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

20 - 23 October, 2021, online congress, <https://eanm21.eanm.org>

CHILI - Conference on Hybrid Imaging Live

29 October, 2021. Live from Vienna, <https://www.eshi-society.org/chili/>

8th Trends in Head & Neck Oncology

11 - 13 November, 2021, Novotel Amsterdam, The Netherlands and Online, <https://www.thno2021.org/>

NVNG Wetenschappelijke najaarsbijeenkomst

26 November, 2021. Thema "Hybride beeldvorming". Verdere informatie volgt, <https://www.nvng.nl/agenda/nvng-wetenschappelijke-najaarsbijeenkomst-0>

RSNA 2021 - Radiological Society of North America, Annual Meeting

28 November - 2 December, 2021, McCormick Place, Chicago, USA, <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>

2022

EANM Focus 4 - Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours

3 - 5 February, 2022, Hotel Meliá Sevilla, Seville, Spain, <https://focusmeeting.eanm.org>

ANZSNM 2022 - 52nd Annual Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine (ANZSNM)

13 - 15 May, 2022, Brisbane Convention and Exhibition Centre, Brisbane, Australia, <http://www.anzsnmconference.com/ANZSNM2022/>

BNMS Spring Meeting 2022. British Society of Nuclear Medicine

16 - 18 May, 2022, Glasgow, United Kingdom, <https://www.bnms.org.uk/events/EventDetails.aspx?id=1316929&group=>

SNMMI 2022 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging

11 - 14 June, 2022, Vancouver Convention Centre, Vancouver, British Columbia, Canada, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=67702>

WFNMB 2022 - 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

7 - 11 September, 2022, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, <http://www2.c-linkage.co.jp/wfnmb2022/>

EANM 2022, 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

15 - 19 October, 2022, Barcelona, Spain, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen.

Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.

De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.

Aleen 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



‘Zullen we straks gewoon gaan boeken?’



Kwaliteit van leven is voor elke kankerpatiënt van essentieel belang. Xofigo® verlengt de overleving en verbetert daarnaast de kwaliteit van leven bij mCRPC patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen^{1*}. In de afgelopen 6 jaar is er in Nederland veel praktijkervaring opgedaan met Xofigo®². Bayer werkt ook in de toekomst graag samen met u aan een beter leven voor uw patiënten met kanker.

¹. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.

². S. Badrising, R. Louhanepessy, V. van der Noort, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. Int J Cancer. 2019 Dec 25. doi: 10.1002/ijc.32851.

* Xofigo monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling, SmPC Xofigo® (radium-223), 04/2020.

Confidence through experience

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride



The value of colour scaling

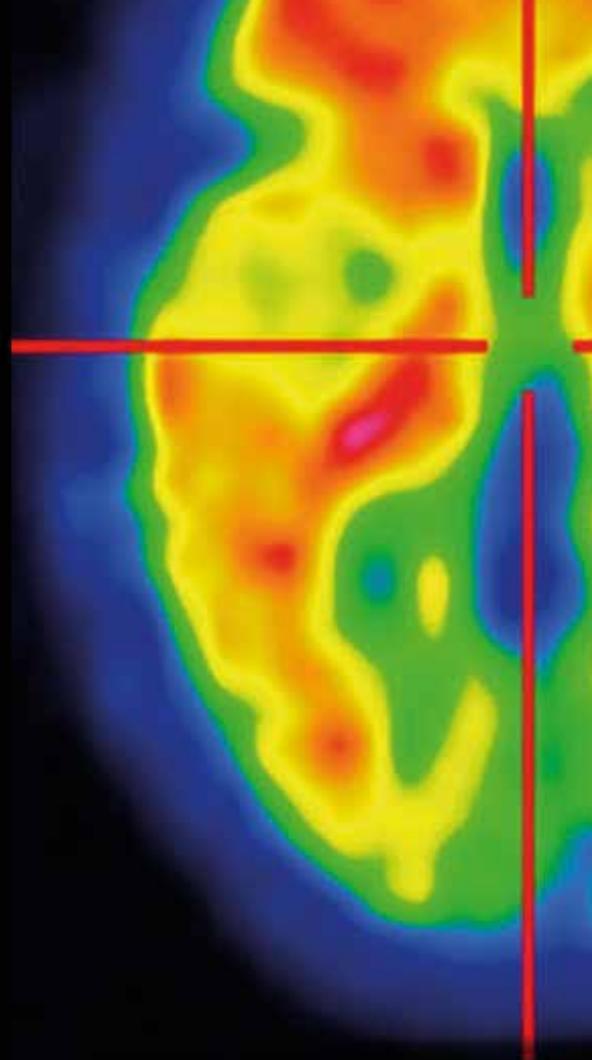
VIZAMYL™ is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour¹

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

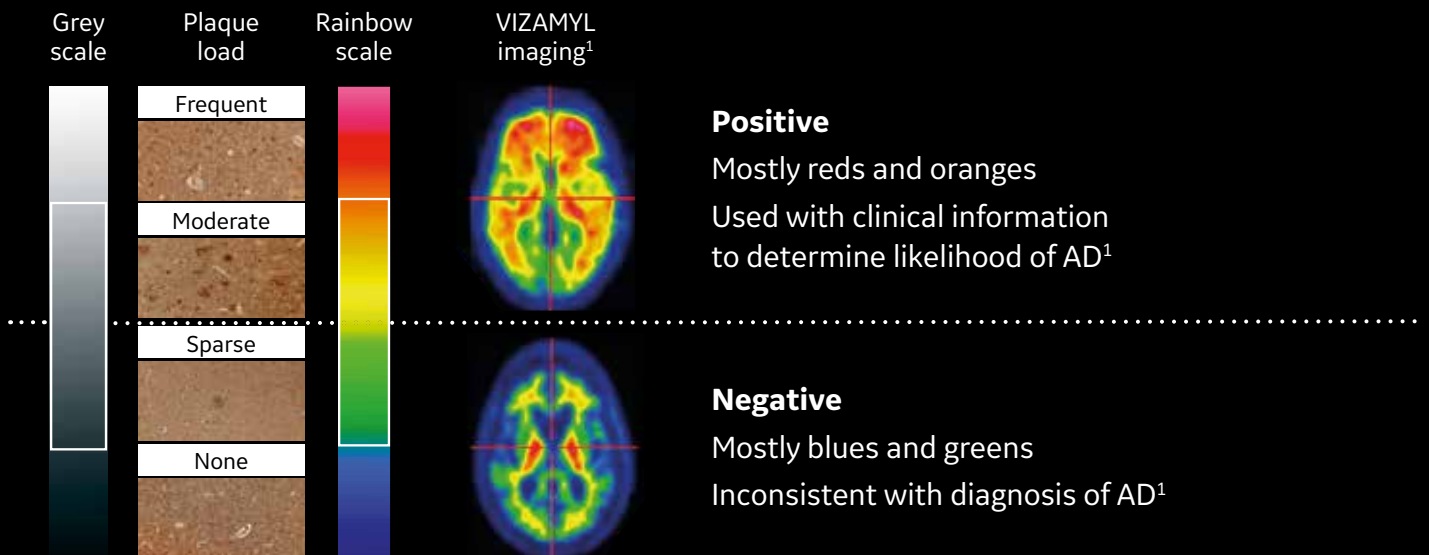
Sensitivity: 91%

Specificity: 90%

n=106
VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth



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



References:

1. VIZAMYL flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), January 2020.
2. Ikonomic MD et al. Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

Abbreviations: AD: Alzheimer's disease; PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

 **VIZAMYL™**
Flutemetamol (¹⁸F)
Injection