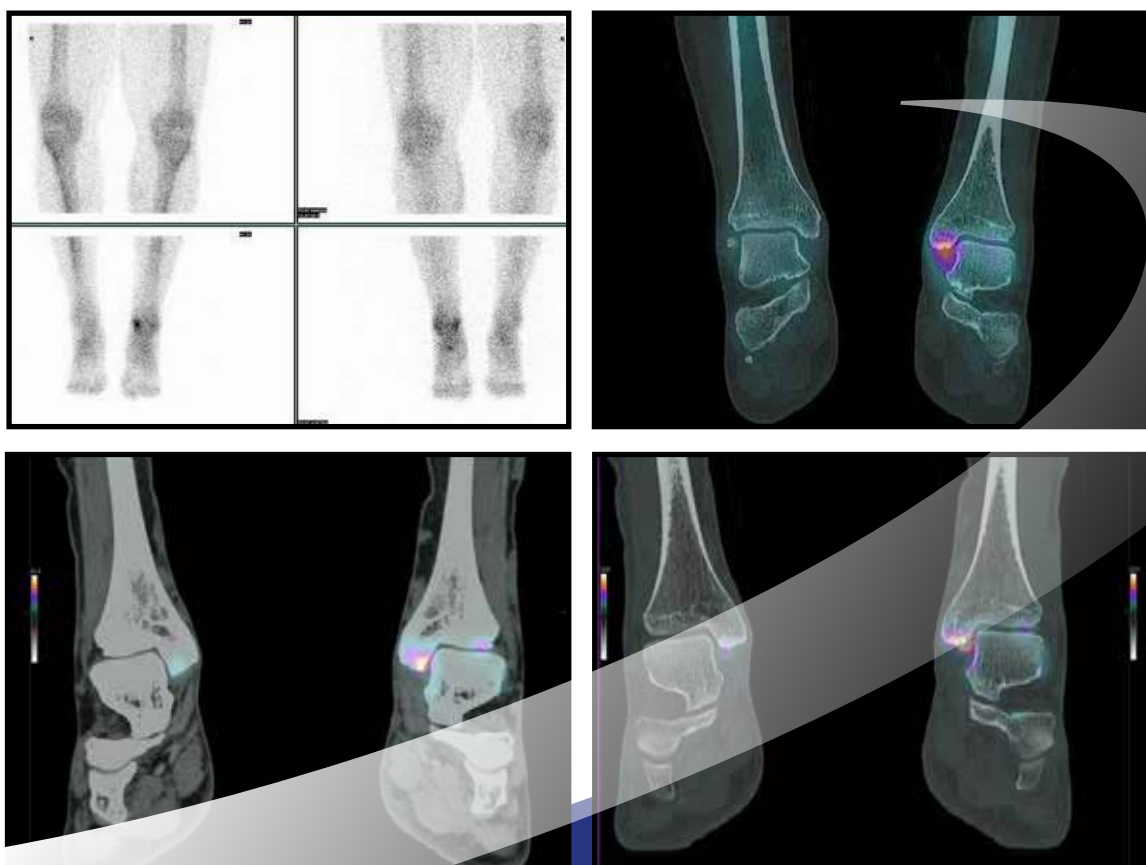


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



**Van [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT naar Na[^{18}F]F PET/CT
bij diagnostiek van botandoeningen?**

Inaugurele rede hoogleraar Fijs van Leeuwen

De Woldring Prijs Toen en Nu



A visionary approach to fight cancer



INHOUD

ORIGINEEL ARTIKEL

- Vergelijking van botscans: eerste stap richting transitie van [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT naar Na[¹⁸F]F PET/CT
J. Barends, A. van de Burgt, W. van Laar, N. Bakker, F. Smit 2596

INAUGURELE REDE

- De zin en onzin van translationele wetenschap
F. van Leeuwen 2604

PRAKTISCHE ZAKEN

- SMARTzoom versus LEHR-collimatoren bij myocardperfusiescintigrafie
A. de Vries, J. van Rijs, J. Huijbregts 2607

PROEFSCHRIFT

- ⁶⁸Ga-labelled RGD PET/CT imaging of angiogenesis
D. Lobeek 2609

- Imaging inflammatory lesions by radiolabelled peptides and antibodies
L. Anzola Fuentes 2612

- New approaches for imaging bacteria and neutrophils for detection of occult infections
S. Auletta 2615

- Role of quantitative and gated myocardial perfusion PET imaging
A. Monroy Gonzalez 2617

- Good, Better, Beta
L. Claessens-Joosten 2620

- Lymphatic drainage from renal tumours in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging
T. Kuusk 2623

- Development of PET tracers for investigation of arginase-related pathways
G. Clemente 2626

- Positron emission tomography in infections associated with immune dysfunction
A. Ankras 2628

- Sentinel lymph node biopsy in oral cavity cancer - towards personalized diagnostics
I. den Toom 2629

OPINIE

- Pleidooi voor de herintroductie van de acute nucleaire geneeskunde
F. Smit 2632

UIT DE OUDE DOOS

- De Woldring Prijs Toen en Nu 2635

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2640

Op naar het nieuwste normaal

Sinds het vorige reguliere nummer van september 2020 is er alweer enorm veel gebeurd in den lande. Ongekende taferelen zijn er geweest rondom oud en nieuw, de invoering van de mondkapjesplicht en de avondklok en de ongeregelde heden die daarmee in verband staan. Inmiddels gloort bij menigeen de hoop en begint de zon letterlijk en figuurlijk door de wolken heen te piepen, met name gebaseerd op het vertrouwen dat de vaccinaties die thans worden gezet de druk op de zorg en de daarmee ingestelde beperkingen op korte termijn zullen verlichten, maar met tegelijkertijd een knagend gevoel van onzekerheid over de voortgang want, hoe snel gaat het nu eigenlijk met de vaccinaties? En, wat zal straks de vaccinatiegraad zijn? Werken ze wel naar behoren voor de kwalijkste mutanten die in de voorbije maanden de kop hebben opgestoken? Voer voor nuance, kritiek en/of polarisatie in het debat dat op het moment van schrijven gevoerd wordt in aanloop naar de Tweede Kamerverkiezingen. Hoe dan ook zal COVID in 2021 het belangrijkste gespreksonderwerp blijven, zowel buiten als binnen het ziekenhuis, hoezeer we ook snakken naar andere spijs en we onze oude normen, waarden en mores weer zouden willen oppakken.

Dat COVID-19 zijn weerslag ook op de nucleaire geneeskunde zal blijven uitoefenen staat buiten kijf. Er wordt weliswaar voorzichtig gesproken over hybride vormen van nascholing in het najaar, afhankelijk van de effecten van de vaccinaties, maar volledig terug naar het 'oude normaal' lijkt niet haalbaar op korte of middellange termijn. En dat hoeft misschien ook niet. Voordeel van deze crisis is dat, zoals in de meeste vergelijkbare situaties, het creatieve oplossingen katalyseert. Dit werd het afgelopen najaar al bewezen door het virtuele EANM congres en ook de recente webinars van de NVNG zijn daar een goed voorbeeld van. Uiteraard worden bepaalde aspecten van het fysiek congres node gemist, maar de pure kennisoverdracht kan ook virtueel voldoende worden gewaarborgd. En, laten we eerlijk zijn, het is nu veel makkelijker om deel te nemen aan bepaalde evenementen die onze interesse hebben, maar normaal gesproken afvallen vanwege beperkingen in tijd en kosten. Zie in dit kader ook de goedgevulde virtuele congresagenda, met events die worden gehost van over de hele wereld. Opmaken, die congresdagen!

Dat er, ondanks alle beperkingen in de voorbije maanden, nog voldoende aandacht besteed kan worden aan de nucleaire geneeskunde in de volle breedte, bewijst het themanummer van afgelopen december, waarin er vanuit diverse invalshoeken naar het

vak werd gekeken. De reacties op het nummer waren positief en wij willen benadrukken dat ook in de reguliere edities van het tijdschrift ruimte is voor alle facetten van het vak, en dat bijdragen met een meer technische of scheikundige achtergrond van harte welkom zijn!

Ook de huidige editie van het tijdschrift illustreert de diversiteit van het vak opnieuw. Naast de inaugurele rede van prof. Fijs van Leeuwen, is er een case report aangaande het gebruik van Na^{[18F]F} PET/CT en breekt collega Smit een lans voor de terugkeer van de spoedeisende nucleaire geneeskunde. Verder laten we zien dat het wetenschappelijk onderzoek anno 2021 ondanks COVID hoogtijdagen viert, met een hele trits aan recente proefschriften. Tot slot is er aandacht voor een praktische zaak met betrekking tot de myocardperfusie scintigrafie en een overzicht van de Woldring prijswinnaars van andere tijden in de rubriek 'Uit de oude doos'.

Wij wensen iedereen veel leesplezier en een voorspoedige vaccinatiecampaagne. Op naar het nieuwste normaal!

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos

Coverfoto: Casus 1 uit artikel van Barends et al. met linksboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP botsintigrafie, rechtsboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: Na^{[18F]F} PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: Na^{[18F]F} PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.



Vergelijking van botscans: eerste stap richting transitie van [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT naar Na[¹⁸F]F PET/CT

J.I. Barends¹; A. van de Burgt, MSc¹; W. Six, MD²; W. van Laar, MD²; N.M. Bakker, MSc³; F. Smit, MD¹

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde, ²Afdeling Orthopedie, ³Afdeling Klinische Fysica, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp

Abstract

Introductie. De diagnostische workflow voor patiënten met onduidelijke voet- en/of enkelklachten is niet eenduidig. Dit resulteert in een grote variatie in aangevraagde diagnostische beeldvorming. Deze workflow is een tijdrovend proces en leidt daarnaast ook tot ongemak en onzekerheid voor de patiënt. ¹⁸Fluoride-Natriumfluoride Positron Emission Tomography gecombineerd met Computed Tomography (Na[¹⁸F]F PET/CT) zou kunnen zorgen voor een efficiëntere workflow. Het doel van de vergelijking van statische [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT met statische Na[¹⁸F]F PET/CT is om inzicht te krijgen of de transitie van SPECT/CT naar PET/CT mogelijk is en daarnaast bijdraagt aan de diagnostische workflow. **Methode.** Patiënten met voet en/of enkelklachten die een botscan op zowel de SPECT/CT als de PET/CT hebben gehad tussen maart 2020 en mei 2020 werden geëvalueerd. De resultaten van de scans werden door de nucleair geneeskundige en de orthopedisch chirurg bekeken en visueel beoordeeld. Om inzicht te geven in de twee modaliteiten werden drie patiëntcasussen besproken. **Resultaten.** De statische SPECT/CT en PET/CT scan zijn bij 10 patiënten geëvalueerd. Ten

eerste toonde de PET scan een lagere effectieve dosis (1,9 vs. 3,4 mSv) ten opzichte van de SPECT/CT. Daarnaast was de tijd tussen de injectie met de tracer en de statische scan korter (49 vs. 190 minuten) bij de PET-scan vergeleken met de SPECT-scan. De op de SPECT zichtbare afwijkingen waren allemaal zichtbaar op de PET-beelden. Bovendien werden op de PET-beelden nog extra laesies gezien met verhoogde opname.

Conclusie. De patiëntcasussen laten veelbelovende resultaten zien met voordelen voor de statische PET/CT scan ten opzichte van de statische SPECT/CT scan.

Introductie

In vivo beeldvorming draagt bij aan het vinden van de oorzaak van atypische klachten door anatomische en/of functionele informatie te verstrekken. Door de complexe anatomie en functie van de voet en de enkel kan een diagnose van voet- en/of enkelklachten een klinische uitdaging zijn. Daarnaast is de patiëntenpopulatie met voet/enkelklachten een heterogene groep die een grote diversiteit aan klachten vertonen (1). Enkele of meerdere beeldvormingsmodaliteiten zijn betrokken bij de diagnostische workflow: standaard röntgenfoto's, computertomografie (CT), magnetische resonantie (MR) en/of echografie (2). Nucleaire

beeldvorming, zoals Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)/CT en Positron Emission Tomography (PET)/CT, al dan niet gecombineerd met een gelijktijdige CT voor anatomische correlatie en verzwakkingscorrectie, wordt ook gebruikt in de orthopedische diagnostiek en heeft de mogelijkheid om zowel de functionele als de anatomische beeldvorming te fuseren. Het optimaliseren van de beeldvorming workflow zal helpen om het aantal scans en de tijd tot behandeling te verminderen, wat leidt tot minder ongemak en onzekerheid voor de patiënt.

Technetium 99m-hydroxydifosfonaat ([^{99m}Tc]Tc-HDP) SPECT/CT wordt gebruikt bij kwaadaardige botaandoeningen, bijvoorbeeld het vinden van botmetastasen (3). Voor orthopedische doeleinden wordt er een drie fasen botscan gemaakt (4). Deze bestaat uit een dynamische en statische component. [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT is in staat om het botmetabolisme in beeld te brengen (4). Het nadeel van deze techniek is dat het een lage specificiteit heeft. Oorzaak hiervan is dat vrijwel alle skeletaandoeningen zoals inflammatie, infectie, remodelering, en trauma focale opname kan geven. Interpretatie is daardoor een uitdaging mede vanwege de lage spatiale resolutie van SPECT (5). In combinatie met CT kan de specificiteit van het gecombineerde onderzoek sterk worden verbeterd. Bij het gebruik van ¹⁸Fluoride-

Natriumfluoride (Na¹⁸F]F) PET/CT kan een hogere resolutie dan beeldvorming middels SPECT worden bereikt. Daardoor is het potentieel een specifiekere en gevoeliger modaliteit (6,7). Dit is al bewezen voor de detectie van skeletmetastasen (8). Standardised Uptake Value (SUV) is een semi-kwantitatieve weergave van de concentratie van radiofarmaceutica in de respectieve weefsels. In PET beeldvorming kan deze waarde worden gebruikt voor het voorspellen en classificeren van ziekten (9), maar ook voor het vervolgen van patiënten met klinisch onduidelijke orthopedische klachten.

Door osteogenese worden Na¹⁸F]F en [^{99m}Tc]Tc-HDP beide ingebouwd in hydroxyapatiet. Hierdoor visualiseren de tracers beide het botmetabolisme (10,11). Na¹⁸F]F wordt gebruikt voor oncologische toepassingen en is in Amerika een geregistreerde tracer sinds 1975 (12,13). Bovendien is de Na¹⁸F]F opname sneller dan de opname van [^{99m}Tc]Tc-HDP. De SPECT/CT scan wordt 2-4 uur na de intraveneuze injectie uitgevoerd. De PET/CT-scan wordt binnen 15-60 minuten na de intraveneuze injectie van de tracer uitgevoerd (14-16). De snellere opname in het skelet is een gevolg van de grotere biologische beschikbaarheid door de lagere eiwitbinding in het bloedplasma. Bovendien is er met moderne digitale PET-scanners de mogelijkheid om de effectieve dosis voor de patiënt te verminderen (17).

De toepassing van Na¹⁸F]F PET/CT was tot op heden beperkt door de hoge kosten en de beschikbaarheid van zowel het PET-systeem als de tracers (18). Echter investeren ziekenhuizen steeds vaker in een nieuwe generatie PET/CT scanner, waardoor de beschikbaarheid toeneemt (18). Hierdoor is het tegenwoordig mogelijk om een lagere dosis te geven en toch een hoge spatiele resolutie te behalen, zelfs met een kortere scantijd. Dit

wordt versterkt door de opkomst van digitale systemen gekoppeld aan een modern CT-deel (18). Voor de weke delen wordt er nu voornamelijk MRI aangevraagd. Gebruikelijk is om de CT-scan vooral voor attenuatiecorrectie doeleinden en anatomische correlatie te gebruiken, maar het is ook mogelijk om de CT-scan te optimaliseren voor de visualisatie van zowel botstructuren als weke delen. Door deze combinatie van een Na¹⁸F]F PET scan en een diagnostische CT kan dit onderzoek in één ziekenhuisbezoek plaatsvinden. Het doel van de vergelijking van statische [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT met statische Na¹⁸F]F PET/CT is om inzicht te krijgen of de transitie van SPECT/CT naar PET/CT bijdraagt aan de diagnostische workflow. Aan de hand van drie casusvoorbeelden wordt dit toegelicht voor patiënten met klinisch onduidelijke voet- en/of enkelklachten.

Methode

Deze vergelijking is retrospectief uitgevoerd bij patiënten met voet- en/of enkelklachten. De patiënten ondergingen een lichamelijk onderzoek en daarnaast werd er een staande röntgenfoto gemaakt. De patiënten werden geëvalueerd als zowel een statische [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT (GE Medical Systems Discovery NM/CT 670) als een statische Na¹⁸F]F PET/CT (GE Medical Systems Discovery MI PET/CT 5-Ring) binnen 5 weken van elkaar werden gemaakt. Aangezien er geen dynamische Na¹⁸F]F PET/CT data beschikbaar was, werden alleen de statische beelden van de SPECT en de PET met elkaar vergeleken. Patiënten werden niet meegenomen in de evaluatie wanneer er een interventie tussen de SPECT/CT en de PET/CT scan plaatsvond of indien de patiënt jonger dan 18 jaar was. Alle patiënten tekenden een informed consent formulier voor het anonieme gebruik van de patiëntendata.

Beide scans werden visueel beoordeeld door een orthopedisch chirurg en een nucleair geneeskundige. De medische specialisten bepaalden samen de diagnose. Klinische- en scanparameters werden opgeslagen in een Castor database. Daarnaast werden drie patiëntcasussen uitgebreid beschreven met bijhorende SPECT/CT en PET/CT beeldvorming.

Resultaten

Voor deze vergelijking werden tussen maart 2020 en mei 2020 tien patiënten geëvalueerd. Demografische gegevens, risicofactoren, orthopedische- en scanparameters zijn weergegeven in tabel 1.

Casus 1: een 36-jarige man met een orthopedische voorgeschiedenis van linker enkeldistorsie waarbij verdenking was op gescheurde enkelbanden/ligamenten na een trauma in mei 2019. De patiënt werd een week lang met een brace behandeld, en daarna werden de aanhoudende klachten enkele weken met fysiotherapie behandeld. In maart 2020 presenteerde deze patiënt zich met pijn aan de mediale zijde van de linker enkel, met name bij het belasten van het gewricht. Het gewricht voelde wat onstabiel en het traplopen was pijnlijk. Er trad zwelling op rondom de enkel na de hele dag belasten. De röntgenfoto liet geen afwijkingen van het enkelgewricht zien.

Op de [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT en Na¹⁸F]F PET/CT was te zien dat de Na¹⁸F]F PET/CT dezelfde verhoogde opname lieten zien als de [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT, (figuur 1). Door de beperkte spatiele resolutie van de SPECT is er een groter gebied van opname rond de mediale malleolus te zien op de [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT in vergelijking met de Na¹⁸F]F PET/CT. Er was ook een opname rondom de mediale malleolus van de rechter enkel zichtbaar op de Na¹⁸F]F PET/

Table 1. Mediaan en range van demografische gegevens van patiënten, orthopedische-, PET- en SPECT-parameters.

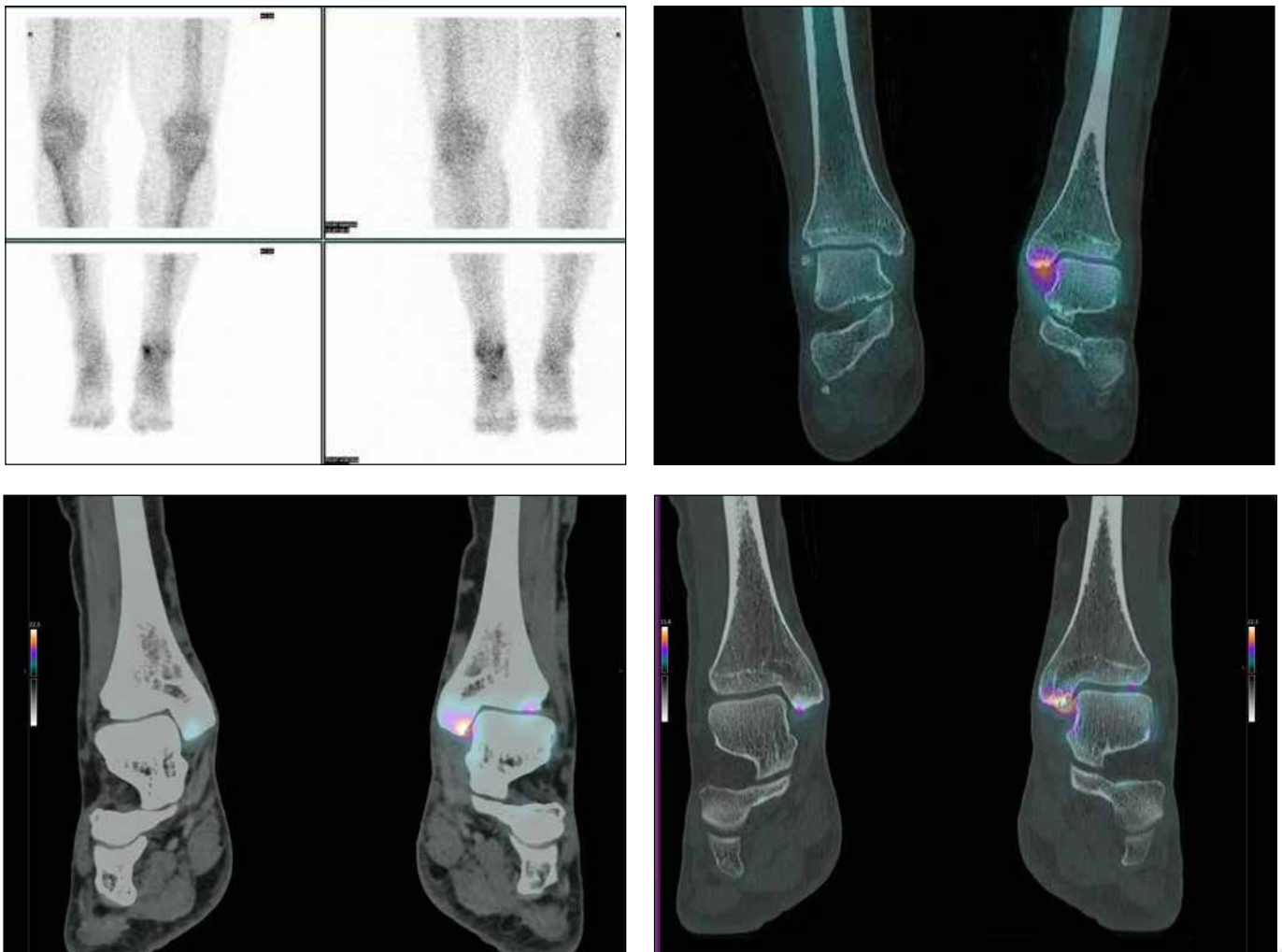
	Patiënten (n=10)
Demografische gegevens	
Leeftijd (jaren)	59 [36-69]
Geslacht (M/V)	3/7
BMI (kg/m ²)	28 [22-37]
Risico factoren	
Diabetes mellitus (ja/nee)	1/9
Roker (ja/nee)	0/10
Orthopedische parameters	
Degeneratieve tekenen op de röntgenfoto (ja/nee)	5/5
Symptomen door trauma (ja/nee)	1/9
Operatie ondergaan in het verleden (ja/nee)	2/8
Pijn lokalisatie	
Enkel (ja/nee)	1/9
Achtervoet (ja/nee)	6/4
Middenvoet (ja/nee)	2/8
Voorvoet (ja/nee),	3/7
PET parameters	
Geïnjecteerde activiteit (MBq/kg)	1,0 [0,8-1,1]
Tijd tussen injectie en statische scan (minuten)	49 [42-71]
Effectieve Dosis (mSv)*	1,9 [1,2-2,1]
SPECT parameters	
Geïnjecteerde activiteit (MBq/kg)	7,4 [4,5-11]
Tijd tussen injectie en statische scan (minuten)	1,9 [1,5-3,0]
Effectieve Dosis (mSv)*	3,4 [3,2-3,8]

* Dit is de totale effectieve dosis van de CT en de tracer samen

CT die niet zichtbaar was op de [^{99m}Tc] Tc-HDP SPECT/CT. Op de CT beelden waren ook tekenen van kleine erosie zichtbaar rond de mediale malleolus links. Met behulp van de Na[¹⁸F]F PET/CT was het mogelijk om deze patiënt te diagnosticeren met meerdere posttraumatische veranderingen na distorsie op ligament-niveau aan de mediale zijde.

Casus 2: een 61-jarige vrouw presenteerde zich in 2016 met gedecompenseerde pes plano valgus graad 2b van de linker enkel. In 2017 werd bij de patiënt ernstige artrose van het os cuneiforme laterale en cuboid vastgesteld. In februari 2020 presenteerde de patiënt zich met een pijnlijke linkervoet. De pijn bevond zich aan de laterale en plantaire zijde

van de hiel. Na lichamelijk onderzoek was het duidelijk dat de patiënt een valgus achtervoet had, met name links, evidente abductie van de voorvoet en ernstige verzakking van de middenvoet (links meer dan rechts). De röntgenfoto liet een platvoet zien, maar zonder degeneratieve tekenen. Bij zowel de [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT als de Na[¹⁸F]F PET/CT werd



Figuur 1. Casus 1 met linksboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ botscintigrafie, rechtsboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

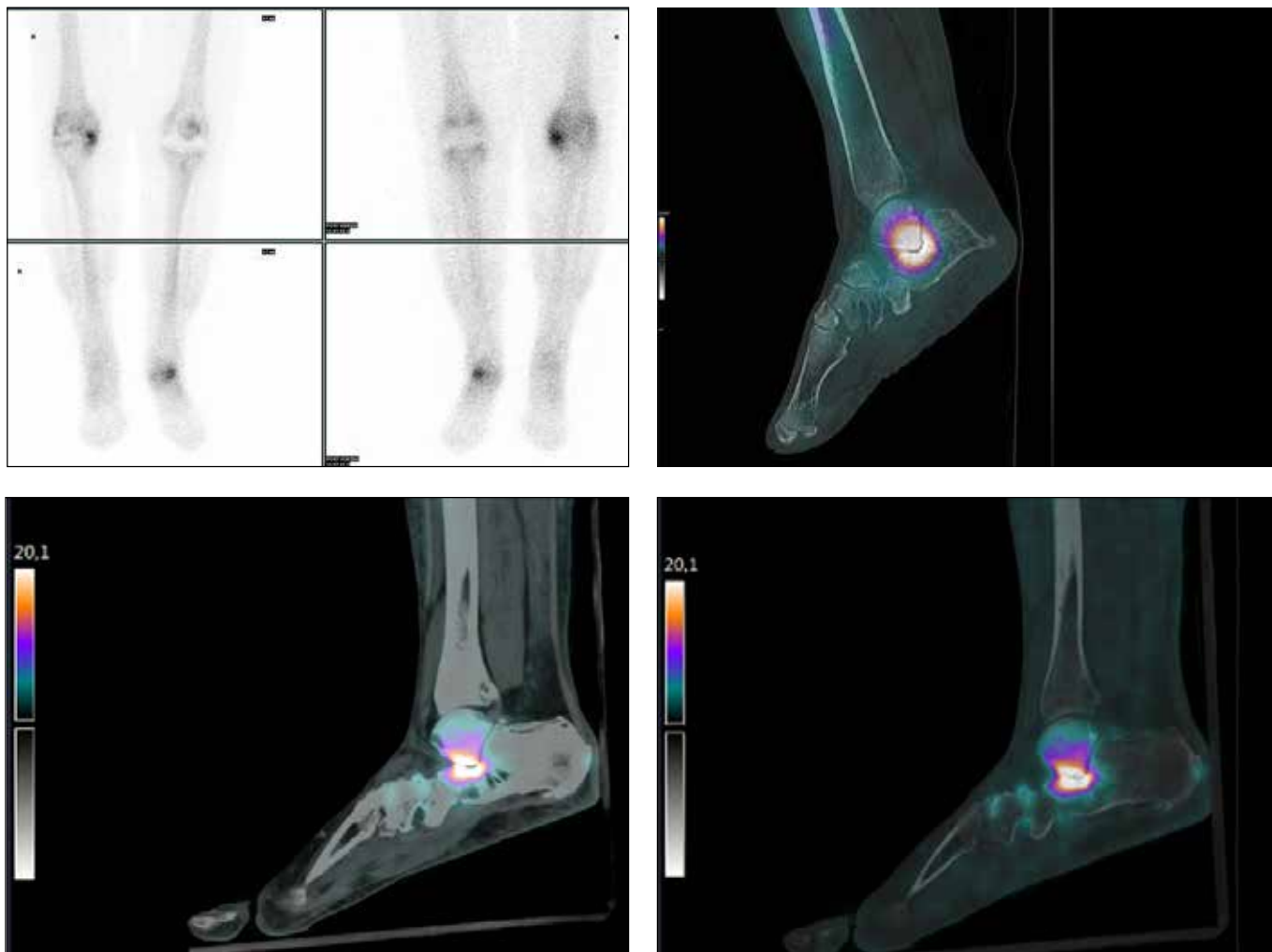
verhoogde opname gezien in het os cuneiforme laterale en cuboid (figuur 2). Naast het verhoogde opname gebied rondom het os cuneiforme laterale en cuboid, is op de $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT ook opname te zien rondom de achillespeesaanhechting en de gewrichten in de middenvoet. De uiteindelijke diagnose was een degeneratieve stijve pes plano valgus met evidente posticus tendinopathie. Dit zou geleid kunnen hebben tot artrose van het os cuneiforme laterale en cuboid.

Casus 3: een 66-jarige vrouw met osteopenie in de orthopedische

geschiedenis. Februari 2020 presenteerde de patiënte zich met pijnklachten aan de laterale zijde van haar enkel en voet. De klachten begonnen in december 2019 na een trauma. De pijn was te lokaliseren achter de laterale malleolus en er was ook een zwelling te zien. Nu loopt de patiënt met krukken en is zij niet in staat om te werken of auto te rijden. Bij het lichamelijk onderzoek werden de volgende bevindingen gedaan: het subtallaire gewricht bewoog soepel, maar met spierweerstand. De patiënt ervoer ook drukpijn anterolateraal en in de loop van de peroneus. De röntgenfoto en de MRI toonden geen

afwijkingen die de klachten konden verklaren.

De patiënt werd gediagnosticeerd met dystrofie en atrofie van de spieren van de rechtersvoet. Dit was te zien op de botscintigrafie en de $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT maar ook in de $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT beelden figuur 3. De $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT beelden toonden ook verhoogde opname aan de mediale zijde van de linkervoet. De $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen optimalisatie geeft de atrofie van de spieren weer.



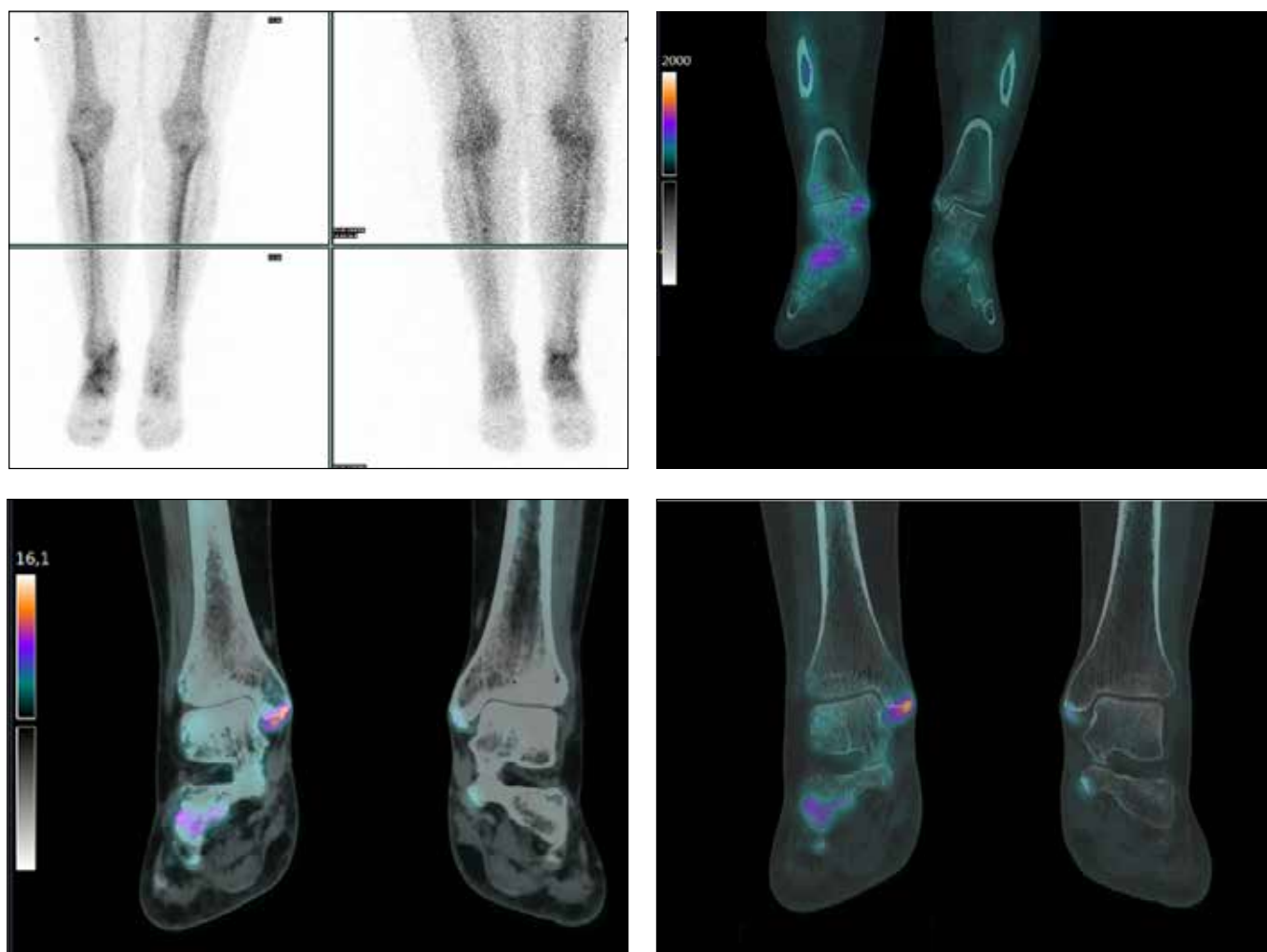
Figuur 2. Casus 2 met linksboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ botscintigrafie, rechtsboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

Discussie

In het orthopedische veld is $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT een veelbelovende moleculaire beeldvormingstechniek. PET/CT heeft een aantal onderscheidende voordelen ten opzichte van SPECT/CT: het heeft een hogere (spatiële) resolutie, de scantijd is korter en er is minder stralingsbelasting voor de patiënt. Daarnaast is de traceropname die zichtbaar is op de SPECT/CT scan ook zichtbaar op de PET/CT scan. Dit suggereert dat er geen gebieden met verhoogde opname worden gemist met de PET. Bij het vergelijken van de botscans

met SPECT/CT en PET/CT zijn nu alleen de statische beelden gebruikt. Dit is een stap in de goede richting van de transitie van SPECT naar PET, maar de dynamische gedeelten van de twee modaliteiten zijn echter in dit artikel niet meegenomen. Voor een volledige vergelijking zou dit ook meegenomen kunnen worden. De indruk bestaat dat in veel gevallen de geoptimaliseerde CT van de weke delen een goede substitutie is voor de informatie die bij een klassieke botscan in de 1e en 2e fase wordt verkregen. Bij de analyse van de in tabel 1 genoemde parameters blijkt dat

de tijd tussen de injectie en de statische scan van de SPECT een grote range heeft. Deze grote range werd veroorzaakt door missende rapportage. Dit had waarschijnlijk minimale klinische impact, maar voor toekomstig onderzoek zal dit beter gerapporteerd moeten worden. Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar semi-kwantitatieve $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET (SUV), maar dit wordt nog niet standaard toegepast in de kliniek (19,20). SUV kan worden gebruikt bij de follow-up van een patiënt, maar ook bij de vergelijking tussen patiënten. Er moet echter onderzoek gedaan worden of dit van toegevoegde



Figuur 3. Casus 3 met linksboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP botscintigrafie, rechtsboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: Na[^{18}F]F PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: Na[^{18}F]F PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

waarde is voor de transitie van botscan met SPECT naar PET.

Na[^{18}F]F PET/CT kan mogelijk de kosten van het ziekenhuis verlagen. De MRI scan die voornamelijk voor de weke delen uitgevoerd wordt, zou achterwege gelaten kunnen worden, omdat een geoptimaliseerde weke delen CT tijdens de PET/CT gemaakt kan worden. Bovendien kan dit het diagnostische proces versnellen, wat leidt tot een snellere diagnostiek voor de patiënt. De kosten en de snelheid van het diagnostische proces zouden meegenomen kunnen worden in verder onderzoek naar de transitie van SPECT naar PET.

Conclusie

Na[^{18}F]F PET/CT laat veelbelovende resultaten zien voor een efficiëntere diagnostische workflow bij patiënten met klinisch onduidelijke voet en/of enkelklachten. In dit artikel laten we enkel drie casussen zien en is verder onderzoek nodig om de transitie van de botscan van SPECT/CT naar PET/CT mogelijk te maken. De drie besproken casussen geven een eerste indruk van de brede inzetbaarheid van de Na[^{18}F]F PET/CT vooral als de CT-component wordt geoptimaliseerd voor de weke delen.

j.i.barends@lumc.nl ♦

Referenties

1. Saha S, Burke C, Desai A, Vijayanathan S, Gnanasegaran G. SPECT-CT: applications in musculoskeletal radiology. *Bri J Radiol.* 2013;86(1031):20120519
2. Greenspan A, Greenspan A. *Orthopedic imaging.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
3. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumour imaging: Technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003;33:205-18
4. Horgler M, Bares R. The Role of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Benign and

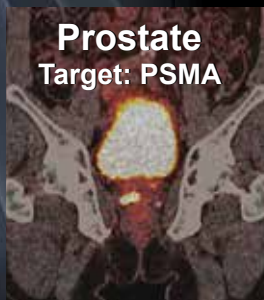
- Malignant Bone Disease. *Semin Nucl Med.* 2006;36:286-94
5. Saha S, Burke C, Desai A, Vijayanathan S, Gnanasegaran G. SPECT-CT: applications in musculoskeletal radiology. *British J Rad.* 2013;86:20120519
 6. Moses W. Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2011;648:S236-S240
 7. van der Bruggen W, Hagelstein-Rotman M, de Geus-Oei L, Smit F, Dijkstra P, Appelman-Dijkstra N et al. Quantifying skeletal burden in fibrous dysplasia using sodium fluoride PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47:1527-37
 8. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol.* 2015;55:59-67
 9. Beheshti M. Clinical Utility of 18NaF PET/CT in Benign and Malignant Disorders, An Issue of PET Clinics. London: Elsevier Health Sciences; 2012.
 10. Brenner A, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The Bone Scan. *Semin Nucl Med.* 2012;42:11-26
 11. Jadvar H, Desai B, Conti P. Sodium 18F-Fluoride PET/CT of Bone, Joint, and Other Disorders. *Semin Nucl Med.* 2015;45:58-65
 12. Mick C, James T, Hill J, Williams P, Perry M. Molecular Imaging in Oncology: 18F-Sodium Fluoride PET Imaging of Osseous Metastatic Disease. *Am J Roentgenol.* 2014;203:263-71
 13. Positron Emission Tomography Drug Products; Safety and Effectiveness of Certain PET Drugs for Specific Indications [Internet]. Federal Register. 2020 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2000/03/10/00-5865/positron-emission-tomography-drug-products-safety-and-effectiveness-of-certain-pet-drugs-for>
 14. Segall G, Delbeke D, Stabin M, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R et al. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51:1813-20
 15. Fischer D. Musculoskeletal Imaging Using Fluoride PET. *Semin Nucl Med.* 2013;43:427-33
 16. Beheshti M, Mottaghy F, Payche F, Behrendt F, Van den Wyngaert T, Fogelman I et al. 18F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1767-77
 17. Esser J, Owers E, Pont C. Procedure guidelines nuclear medicine
 18. Bijwaard H. Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT [Internet]. Rivm.nl. 2011 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/300080008.pdf>
 19. Perk T, Chen S, Harmon S, Lin C, Bradshaw T, Perlman S et al. A statistically optimized regional thresholding method (SORT) for bone lesion detection in 18F-NaF PET/CT imaging. *Phys Med Biol.* 2018;63:225018
 20. Lapa P, Marques M, Costa G, Iagaru A, Pedroso de Lima J. Assessment of skeletal tumour burden on 18F-NaF PET/CT using a new quantitative method. *Nucl Med Commun.* 2017;38:325-32



Precision Oncology

See it. Treat it.

Molecularly Targeted Radiation



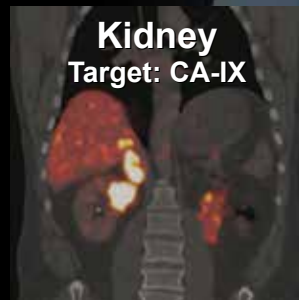
Prostate
Target: PSMA

Courtesy of University Medical Centre Utrecht, Netherlands



Brain
Target: LAT-1

Courtesy of University Medical Centre Utrecht, Netherlands



Kidney
Target: CA-IX

Courtesy of Radboud University Medical Center, Netherlands

Telix is a late clinical-stage biopharmaceutical company focused on the development of diagnostic and therapeutic oncologic products, with a global reach and clinical research activities in more than 25 countries.

Visit our website:



"None of the products or potential products described here have received a marketing authorization in any jurisdiction."

www.telixpharma.com

Discover our product pipeline:



Inaugurele rede Prof. Dr. Fijs van Leeuwen

De zin en onzin van translationele wetenschap



Op vrijdag 13 november 2020 sprak prof. dr. Fijs van Leeuwen (Leiderdorp, 1977) zijn inaugurele rede "De zin en onzin van translationele wetenschap" uit in het Academiegebouw van de Universiteit Leiden naar aanleiding van zijn benoeming tot hoogleraar Moleculaire beeldvorming en beeldgeleide therapie. Fijs van Leeuwen is tevens hoofd van het Interventional Molecular Imaging Laboratory (IMI-lab) van het Leids Universitair Medisch Centrum. In deze editie publiceert het TvNG uittreksels uit de oratie geselecteerd door Fijs van Leeuwen zelf.

Bij een benoeming hoort ook een oratie. Dus werd ik geconfronteerd met de uitdaging wat ik daar nou moest gaan verkondigen... Nou was de makkelijkste route natuurlijk geweest om een verhaal te houden over hoe we vanuit het IMI-Lab de afgelopen 15 jaar (translationele) successen hebben geboekt door:

bimodale/hybride tracers, DROP-IN probes etc. etc. te ontwikkelen voor beeldgeleide chirurgie toepassingen. Vraag is alleen of iemand daar nu echt op zit te wachten... Tenslotte weet iedereen die actief is op dit onderzoeksgebied wel wat er in de literatuur te vinden is.

Een veel relevanter punt is natuurlijk hoe de translationele wetenschap haar beloftes aan de belastingbetaler en patiënten kan vervullen. Met andere woorden, hoe we verbetering aan kunnen brengen in het traject waarin we via fundamentele wetenschappelijke ontdekkingen proberen nieuwe werkwijzen en technologieën te creëren die de zorg ten goede komen. Een uitdagend onderwerp! Deze discussie moeten we m.i. met z'n allen aangaan, want er valt nog veel te winnen! In mijn poging om deze discussie tot stand te laten komen reikte ik mijn internationale toehoorders een aantal prikkelende gesprekspunten aan in het Engels, hieronder noem ik er een paar.

Voor wie transleren we nou eigenlijk?

"I wonder what the patient would say when you ask him or her this question? I know what I would say as a patient. "I want to get the best care possible and greatly appreciate all the help I can to get better." I assume that my personal needs are not so different from those of all of you.

And here comes the challenge. For a professional translational scientist to be allowed to stay at the university, to make a career, to finance a research group, you have to run the rat race to satisfy output statistics such as numbers of publications, senior authorships, H-factors, impact factors, numbers of first-in-human

applications, numbers of patents etc. etc. This suddenly makes advancing healthcare a numbers game. Don't get me wrong, it is more than fair that paid professionals have to continuously prove their worth. And indeed, past performance provides the best insurance for future success. However, in healthcare, it should never be about "how many" or "how fast" we get a new technique applied in humans. Of course, the fact that something experimental is applied in a human being does not automatically mean it will benefit them."

Langs welke as kunnen we transleren?

"Many will say that translational medicine is about moving scientific innovations "from bench to bedside" or from "molecule to man". I myself also use such popular statements. But let's be honest, this only covers the technical aspects. Unfortunately, the statements also harm the cause by suggesting that knowledge translation only occurs in a one-way direction. While in fact the success very much relies on the interactions between end-users and technology developers. The reasoning behind this is that it is simply impossible to solve a problem that you do not fully understand. The reverse is also true, fancy tools only have value when one appreciates them and knows how they should be used.

The only way to achieve long term impact, at least in my view, is to get out of our comfort zone and learn to understand and appreciate each other's skills and views. So, to all scientist and clinicians, please listen to the patients, it will surprise you how well they know what they need. Scientists, please see which challenges expert clinicians are addressing,

they really have more skills than you think. Clinicians, please have a look at the scientist who engineer the technologies you use, non-MD's also have valuable skills. Students learn from all, as all have something valuable to contribute to your education. In short, learn from each other! Now we are on this topic. To all, please look past titles and positions. Believe me, these are irrelevant in the grand scheme of things!"

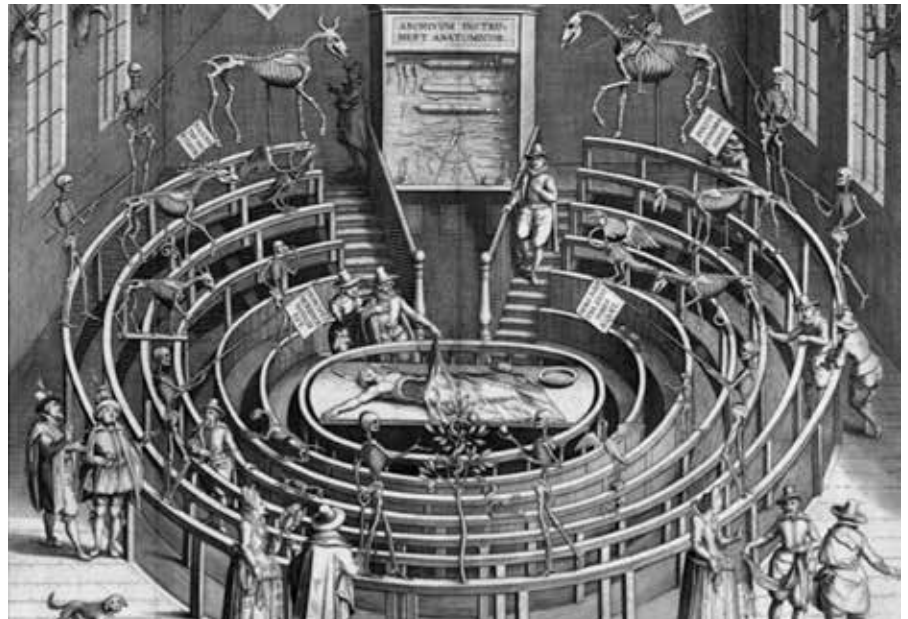
Hoe stellen we onze translationele onderzoeksteams samen?

"In academics it is very common for people to rank themselves by their specialty: surgeon, radiologist, chemist, physicist, etc. and this is often coupled to the number of years that they are employed somewhere, a kind of caste system. And some use this caste system to compose artificial translational research teams from the top down, rather than compose teams based on expertise and complementarity. Why do we continue to do this? There are many examples that show things can be done differently!

For example, in a competitive rugby team, a sport that is close to my heart, everyone has a clear task and position in the field, which is based on individual competence. Each team member also adds something unique that complements the competences of the others. In fact, on the field, each team member has the specific task to create opportunities for the others so that the team as a whole may win the game."

Welke karaktereigenschappen kunnen we verwachten van een translationele wetenschapper?

"Innovation is no magic or sci-fi, although it may appear that way sometimes. Obtaining the insights needed to advance science is often based on little more than actively reducing variables - you know the math tricks they taught you at high



school. On the other hand, getting your science translated to humans means you simply have to climb the ladder one step at a time, without falling or stopping until you have reached the top. For these tedious processes, the main predictor for success is not so much brilliance as it is perseverance and passion. In short "grit". Funny enough, when a Silicon Valley entrepreneur brags about "grit" being the reason for his/her success, we buy the book or like the post on LinkedIn. I do to! But when a refugee shows grit by crossing a continent and an ocean for a better life, some of us consider it a threat. Even when most of us are also continuously trying to improve the already privileged lives that we live with our families. This raises a very fundamental question: Is the ambition to induce progress only positive when no-one feels attacked in their own comfort zone? Unfortunately, pursuing change generally means someone somewhere will get uncomfortable for some reason. Consequently, not all interactions in translational science are equally pleasant. Again, we can take example from rugby. The rugby field is not only a good place to learn

about the fundamentals of team play, but also schools you in coping with uncomfortable situations and collisions. In front row scrummaging especially the contacts are seldom gentle. Scrummaging, however, is not so much about the initial "hit". It is all about the interactions that follow and opportunities that these interactions create for the rest of the team. It also is very much about respecting your opposing team and them respecting you for doing your job."

Alles aan alle randvoorwaarden voldaan is, hoe komen we dan aan nieuwe ideeën?

"In my view, discovering innovative technologies is about the willingness to learn more than anything else. In the end, it is all about logic and coming up with practical solutions that accurately and adequately address the medical challenges at hand. In fact, for me it is very much in line with the theory of "inventive problem solving". A concept that underfunded Russian scientists used during the cold war to keep up with their highly funded American counterparts. It recognizes innovations based on three key components: 1) problems and

solutions are repeated across sciences and disciplines, 2) patterns of technical (r)evolution are also repeated across these channels, and 3) innovations often rely on experiences obtained in a different field.

Hence, with technologies it is very much the same as with humans, they simply have more value when you team them up and provide them with a fitting context. This means we need to go out and educate ourselves in different skills. Experience and appreciate new things! I promise you, doing so will be rewarding!"

Dankwoord

"In preparing for this lecture it hit me how much of a humbling experience this all has been. The more I have learned the more I realize how little I actually know, the more skills I have acquired the more I realize which skills I lack. All of these lessons come from the interactions that I had with



all of you. Some interactions were friendly, some less so. But you know what, I value all of them! According to a famous Japanese poem "ware, tada taru, shiru", which translates into "what one has is all one needs"! This for me

closes the circle. As in life, translational science revolves around unraveling and appreciating the essence of things."

f.w.b.van_leeuwen@lumc.nl ♦



SMARTzoom versus LEHR-collimatoren bij myocardperfusiescintigrafie

A. de Vries, PhD; J. van Rijs; J. Huijbregts, MD

Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen

IQ-SPECT (Siemens) is een technologie die het mogelijk maakt om myocardperfusiescintigrafie uit te voeren met een gehalveerde acquisitietijd ten opzichte van de conventionele scantechnieken. De techniek maakt onder andere gebruik van een multi-focale collimatoren met zoomfunctie. In de beeldvorming van het hart kan ook biliair of abdominaal opgenomen radioactiviteit meegenomen worden (1,2), wat mogelijk extra versterkt wordt bij gebruik van SMARTzoom collimatoren. Door de activiteit in de tractus digestivus kunnen bij uitwerking artefacten ontstaan, met name in de onderwand. Het doel van het onderzoek is het analyseren van beelden vervaardigd met de SMARTzoom collimatoren ten opzichte van de LEHR collimatoren op de betrouwbaarheid in myocardperfusiescintigrafie.

Ongepaarde data van twee groepen patiënten (n=49) is met elkaar vergeleken in een retrospectief onderzoek. De eerste groep is vervaardigd met LEHR collimatoren op een Infinia Hawkeye systeem (GE Healthcare) en de tweede groep is gescand met SMARTzoom collimatoren op een Symbia Intevo 6+ camera (Siemens). De scans van beide groepen zijn gescoord op de invloed van gastro-intestinale activiteit door middel van een 3-punts Likert-schaal; 1. goed (beoordeelbaar), 2. matig (nog beoordeelbaar) 3. slecht (niet beoordeelbaar). De beelden (NAC + AC) zijn statistisch geanalyseerd door middel van de Mann-Whitney U-test. Likert-schaal; 1. goed (beoordeelbaar),

2. matig (nog beoordeelbaar) 3. slecht (niet beoordeelbaar). De beelden (NAC + AC) zijn statistisch geanalyseerd door middel van de Mann-Whitney U-test.

Een fantoomstudie is uitgevoerd met het Amsterdam Gated (AGATE) dynamic cardiac fantoom (VANDERWILT techniques BV) welke voor deze studie is uitgebreid met een compartiment in de vorm van de fundus van de maag (figuur 1). De hartwand is actief gemaakt met 10 MBq ^{99m}Tc , het bloed in de hartkamer met 2 MBq ^{99m}Tc en de activiteitsconcentratie in de maag is gevarieerd met 10,20 en 40 MBq ^{99m}Tc . Het fantoom is op beide systemen

drie keer gescand. Het verkregen beeldmateriaal is beoordeeld met dezelfde 3-punts Likert-schaal.

Met gemiddelde beoordelingsscores van $1,29 \pm 0,65$ (NAC) en $1,80 \pm 0,87$ (AC) werd het beeldmateriaal vervaardigd met LEHR collimatoren beter beoordeeld dan die met SMARTzoom collimatoren met gemiddelde beoordelingsscores van $1,53 \pm 0,77$ (NAC) en $1,86 \pm 0,87$ (AC). Dit verschil was niet significant (p-waarde NAC 0,055, AC 0,716). De LEHR leverde 43 (NAC) en 36 (AC) beoordeelbare scans op, tegenover 6 (NAC) en 13 (AC) onbeoordeelbare scans. De SMARTzoom leverde 40 (NAC) en 34 (AC) beoordeelbare



Figuur 1. AGATE fantoom uitgebreid met een fundus compartiment.

scans op, tegenover 9 (NAC) en 15 (AC) onbeoordeelbare scans. Dit verschil bleek ook niet significant (p-waarde NAC 0,402 en AC 0,656). De fantoomstudie bevestigde de uitkomst van de patiëntenstudie.

Deze studie toont geen significant verschil in de beoordeelbaarheid bij myocardperfusiescintigrafiën tussen de SMARTzoom en LEHR collimatoren. De gevonden (niet significante) verschillen waren niet zichtbaar in de categorieën goed en matig. De resultaten van deze studie resulteerden in een aanbeveling binnen ons ziekenhuis om IQ-SPECT te blijven inzetten.

anke.de.vries@gelre.nl ♦

Deze studie was eerder te zien als E-poster (EP-0962) op het EANM congres

Referenties

1. Middleton GW, Williams JH. Significant gastric reflux of technetium-99m-MIBI in SPECT myocardial imaging. *JNM*, 1994;35:619-20
2. Van Dongen AJ, Van Rijk PP. Minimizing Liver, Bowel, and Gastric Activity in Myocardial Perfusion SPECT, *JNM*, 2000 Aug;41(8):1315-7

⁶⁸Ga-labelled RGD PET/CT imaging of angiogenesis

From bench to bedside



D. Lobeek, PhD

September 16, 2020

Radboud University, Nijmegen

Promotor:

Prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD

Prof. O.C. Boerman, PhD

Co-promotors:

E.H.J.G. Aarntzen, MD, PhD

M. Rijpkema, PhD

The development of therapies targeting specific molecular pathways is for both oncologic and non-oncologic diseases subject of extensive research. With an expanding number of these available therapies, molecular imaging may support in selecting patients that can benefit from these therapies. One potential molecular imaging target is $\alpha_v\beta_3$ integrin, expressed on activated endothelial cells required in the formation of new blood vessels. Integrin $\alpha_v\beta_3$ expression is a hallmark of angiogenesis and is induced in response to microenvironmental or genetic changes. In this thesis, an overview of the latest

developments in radionuclide labelled peptides targeting $\alpha_v\beta_3$ integrins was given, followed by a preclinical study comparing the four most promising multimeric ⁶⁸Ga-labelled RGD peptides. The second part of the thesis described the feasibility of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂ (⁶⁸Ga-RGD₂) PET/CT in patients with oral squamous cell carcinomas (OSCC) and peripheral arteriovenous malformations (AVMs).

Comparing multimeric ⁶⁸Ga-labelled RGD peptides

A variety of radiolabelled RGD peptides for imaging $\alpha_v\beta_3$ integrins have been studied to improve tracer characteristics, such as binding affinity, biodistribution, and pharmacokinetics. Chemical modifications like pharmacokinetic modifiers and chelators have demonstrated to influence the *in vivo* behavior of the radiolabelled RGD-based tracers. It was furthermore shown that cyclisation of linear RGD peptides and multimerisation improved the binding affinity of RGD ligands for $\alpha_v\beta_3$ integrin. We compared the $\alpha_v\beta_3$ targeting characteristics of four multimeric ⁶⁸Ga-labelled RGD peptides in two different xenograft models under the same conditions using an identical experimental setup for each radiotracer. The four tracers all showed a fast blood clearance and excretion via the kidneys. Although tumour uptake was highest for the trimeric compounds, their enhanced uptake in the tumour as compared to the dimeric compound did not improve imaging quality when considering enhanced tumour-to-normal tissue ratios.

⁶⁸Ga-RGD₂ PET/CT in OSCC

The preclinical studies using ⁶⁸Ga-RGD₂ have shown promising results in terms of angiogenesis targeting

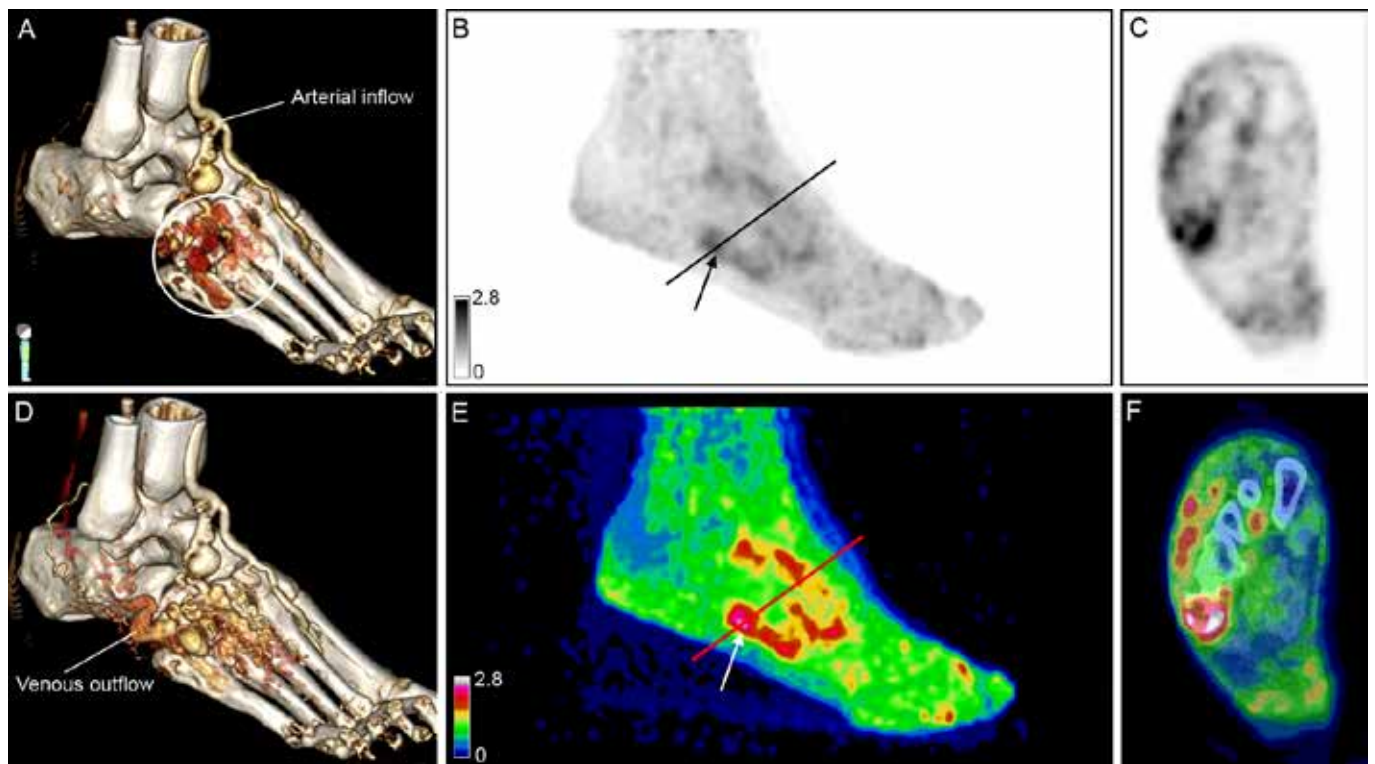
specificity, efficacy, and tumour-to-background ratios xenografts. Furthermore, it was demonstrated that $\alpha_v\beta_3$ integrins are solely expressed on the neovasculature of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) tumours and not on tumour cells themselves, suggesting that ⁶⁸Ga-RGD₂ PETCT is a suitable technique to image angiogenesis.

In the first clinical study, the biodistribution and kinetics of ⁶⁸Ga-RGD₂ was studied in ten patients with OSCC who were scheduled for resection of their primary tumour and possible metastases. A ⁶⁸Ga-RGD₂ PET/CT scan was performed shortly before surgery. All patients underwent dynamic or static PET/CT imaging. Heterogeneous radiotracer accumulation was observed in all tumours SUV_{max} ranged between 4.0 and 12.7). While tracer accumulation in tumour tissue plateaued at ten minutes after injection, uptake in background tissue did not change over time, resulting in sufficient tumour-to-background tissue ratios.

The results of this study indicate that visualizing the $\alpha_v\beta_3$ integrin expression pattern in OSCC with ⁶⁸Ga-RGD₂ PET/CT imaging is feasible. Although not tested, it may also provide information on the level of new blood vessel formation in other subtypes of HNSCC, providing more insight in the tumour microenvironment of HNSCC tumours. This information may eventually be used to assess the response to (anti-angiogenic) therapies.

⁶⁸Ga-RGD₂ PET/CT in AVM

An abnormal structure and function of the microvasculature is seen not only in solid tumours like OSCC, but



Images of a 44-years-old man previously treated with multiple embolisations for a large symptomatic AVM of the foot. (A and D) 3D reconstructions of 4D-CTA demonstrate arterial input flow with nidus indicated by white circle (A) and venous outflow (D). (B-F) ^{68}Ga -RGD₂ PET shows tracer accumulation within lesion (arrows), but with minimal uptake in the treated part of the fore foot. A few persistent foci of enhanced activity are seen around toes (C/F). The arterial and venous flow in this location are not shown in A or D.

also in many other types of diseases, including cardiovascular diseases and (chronic) inflammatory conditions. Where these diseases are related to inflammatory-induced angiogenesis, an abnormal formation of blood vessels can also be caused by genetic mutations in the signalling pathways regulating angiogenesis, as observed in vascular malformations. In recent years, anti-angiogenic drugs have been proposed for the treatment of vascular malformations, after it had been revealed that angiogenesis was implicated in the pathogenesis of this type of disease. Molecular imaging techniques assessing the process of angiogenesis in vascular malformations could therefore contribute to an improved understanding of the pathophysiology and may also contribute to new

advances in the treatment strategy of this disease.

First, the $\alpha_v\beta_3$ integrin expression patterns in peripheral arteriovenous malformations and other malformations were investigated. It was shown that $\alpha_v\beta_3$ integrin is predominantly expressed in endothelial cells of the blood vessels present in the nidus of vascular malformations. This immunohistological study was followed by a clinical feasibility study in which ten patients with peripheral AVMs confined to the subcutaneous and/or muscle tissue, and scheduled for a percutaneous or transarterial embolisation treatment with ethanol, underwent an ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT scan before, in between, or at the end of embolisation treatment. All

nidus could be clearly visualised on ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT, due to low uptake pattern in background tissue. Although the number of patients included was relatively small, we made some interesting observations as potential future applications of the use of ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT in peripheral AVMs. ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT identified additional foci of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression as compared to conventional angiographic imaging and revealed a clear nidus in a complex AVM that was not revealed on conventional imaging. These ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT findings may possibly have implications for treatment planning in those patients without a clear nidus visible on angiography, or in patients with a complex and/or large size AVM. In addition, ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT imaging may also guide the

application of novel anti-angiogenic drugs in vascular malformations on which research currently is focusing, but this needs further investigation.

Conclusions

Both the preclinical and clinical observations indicate that ^{68}Ga -RGD₂ is a potential imaging biomarker for specific diagnostic application of imaging $\alpha_v\beta_3$ integrin expression using PET/CT. However, for successful clinical implementation it should be investigated whether radiotracer uptake in the target correlates

with clinical outcome, and validate whether ^{68}Ga -RGD₂ accumulation truly reflects $\alpha_v\beta_3$ integrin expression on activated endothelial cells during angiogenesis. The encouraging results from the clinical studies that have been described in this thesis have stimulated further research in both fields. Ongoing and future clinical trials will show how ^{68}Ga -RGD₂ PET/CT can contribute to treatment personalisation.

daphne.lobEEK@radboudumc.nl ♦

Imaging inflammatory lesions by radiolabelled peptides and antibodies



L.K. Anzola Fuentes, MD, PhD

September 21, 2020

University of Groningen (virtual event)

Promotors:

Prof. A. Signore

Prof. A.W.J.M Glaudemans

Prof. R.A.J.O Dierckx

Nuclear medicine techniques for imaging inflammation have had huge progress and have enormously expanded over the past twenty years in parallel with the understanding of the pathogenesis of chronic inflammatory diseases and the role of different immune cells and cytokines.

Several new radiopharmaceuticals have been developed, able to detect early and late pathologic events at a molecular level. The name "molecular nuclear medicine", therefore refers to all those radiopharmaceuticals and techniques used in nuclear medicine to visualise, and often quantify, the molecular events involved in a disease. We cannot stress enough

the importance of this branch of medicine, not only in the diagnostic setting but also in prognosis and treatment management. The key clinical feature of molecular nuclear medicine relies on the ability to *in vivo* detect the components and phases of diverse disorders, besides the solely morphological changes detected by most other imaging procedures. This characteristic provides the rationale for the use of molecular imaging techniques for early diagnosis and treatment decision making.

In this monography, we have focused mainly on the contribution and the role of molecular nuclear medicine to detect early phases of chronic inflammation by the use of radiolabelled peptides and monoclonal antibodies (mAbs).

Several radiopharmaceuticals have been used for imaging different chronic inflammatory conditions. Their mechanisms of accumulation in chronic lymphocytic inflammatory sites vary; for non-specific radiopharmaceuticals such as ^{67}Ga -citrate and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIG, the accumulation in tissues depends upon enhanced capillary transudation, secondary to increased vascular permeability and increased blood supply. Tissue accumulation of more specific radiopharmaceuticals such as $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mAbs and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -cytokines depends upon the antigen-antibody interaction or a specific receptor-binding process, thus allowing the histopathological characterisation of the inflammatory process and the definition of its severity and type. Even though there is not one single ideal radiopharmaceutical for imaging all chronic inflammatory diseases, some

combination of them could be used for the complete understanding of the histopathology involved and, therefore, to identify a specific and tailored therapy. Moreover, these novel tools can detect cell binding and the presence of cytokines in patients suspected of an inflammatory condition based on laboratory tests. These agents can also demonstrate active inflammation in patients without systemic inflammatory response and can predict response to treatment. Today, clinicians have the possibility to choose between different options according to the purpose and clinical requirements.

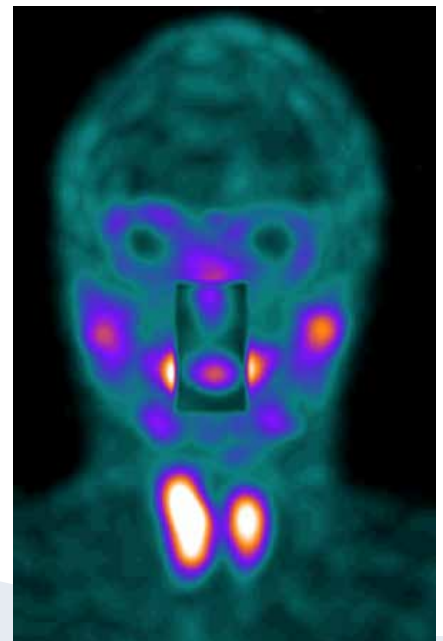


Figure 1. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) in a patient with active Graves' disease and Sjögren's disease. Note the abnormal uptake of the radiotracer in thyroid gland, salivary glands and periorbital region secondary dysthyroid orbitopathy.

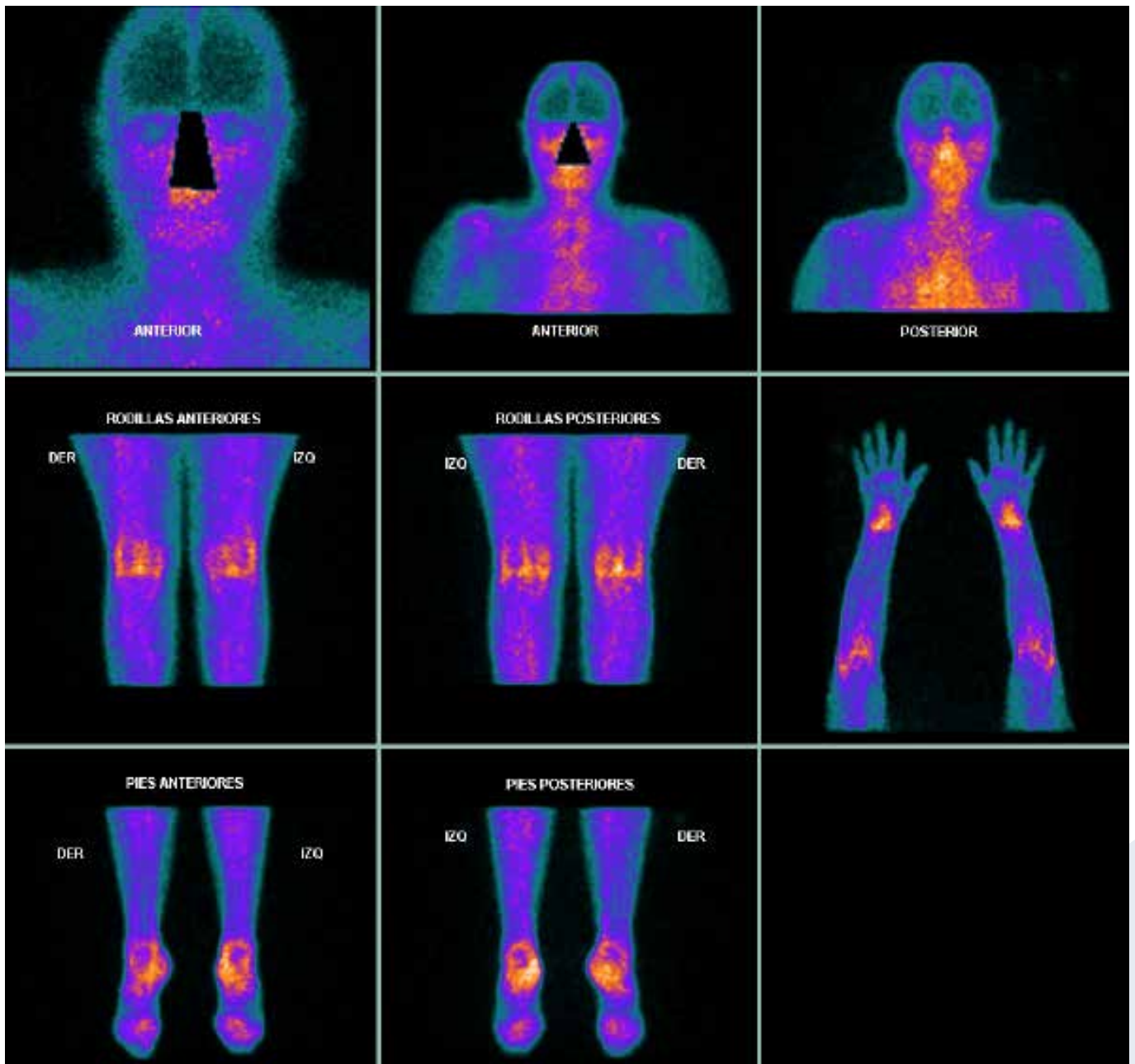


Figure 2. SRS in a patient with active rheumatoid arthritis showing abnormal uptake of the tracer in knees, ankles, carpal joints, and shoulders.

Radiolabelled cytokines and mAbs are an emerging class of molecules for imaging inflammation. These radiopharmaceuticals bind to their targets with high affinity and specificity, and therefore have excellent diagnostic potential for imaging patients with chronic inflammatory diseases.

One of the key type of cytokines involved in the process of inflammation is tumour necrosis factor alpha (TNF α). With the introduction of anti-TNF α monoclonal antibodies over the past decade, treatment of inflammatory diseases has evolved, with remarkable contributions in controlling signs and symptoms of

inflammation and slowing tissue destruction. However, some of these drugs may lose efficacy over time or induce adverse events in many patients. Prompt application to the right medication tailored to the patient's molecular status avoids unnecessary costs; labelled agents may help to find out whether

TNF α is present in the inflammatory process and could, as a result, help in prediction of therapeutic efficacy and stratification in each specific patient. Currently available evidence shows different possibilities of labelled anti-TNF α antibodies like ^{99m}Tc -Infliximab and ^{99m}Tc -Adalimumab for diagnosis and therapy, with great potential in clinical practice. Published reports have demonstrated that molecular imaging with anti-TNF α mAbs can be used for cost-effective treatment decisions such as selection of patients who are best candidates for anti-TNF α therapy.

Somatostatin is a cyclic hormone that regulates several cell processes via specific receptors expressed throughout the body. This hormone was initially known only as a regulating factor but today is well recognised as a potent drug and imaging tool. The discovery of its different receptors and molecular subtypes gave rise to interdisciplinary research, leading to the use of somatostatin analogues in routine clinical practice. The high density expression of these receptors in different inflammatory cells and tissues, has allowed chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA), Sjögren's

disease and idiopathic pulmonary fibrosis, to be evaluated with different radiolabelled somatostatin analogues to be used with SPECT and PET with encouraging results, showing interesting clinical potential. Reported evidence is mainly supported by observational studies designed to investigate different groups of chronic inflammatory conditions:

For endothelial inflammation and vulnerable plaques, the most frequently evaluated pathologic entity with PET somatostatin analogue molecules (^{68}Ga -DOTA NOC-TATE-TOC), promising correlations were described between quantitative uptake and histopathology, emphasising the role of somatostatin receptor scintigraphy (SRS) for this condition. In idiopathic pulmonary fibrosis, the reported experience shows attractive results, emphasising the utility of ^{68}Ga and ^{111}In tracers in high concordance with other imaging and functional techniques, demonstrating the activity degree of an inflammatory processes and subsequent implications in prognosis and therapeutic decision making.

RA and Sjögren's disease were also positively impacted by radiolabelled somatostatin analogues. Current

evidence shows the capacity of this tool to identify sites of active inflammation and to predict which joints could be successfully treated with biologic drugs. In Sjögren's disease, these novel molecular imaging tools for the first time permit the evaluation of the whole body and allows the detection of secondary sites of non-suspected active inflammation, that traditionally were not possible to evaluate with conventional techniques. Furthermore, these radiolabelled agents showed significant superiority to identify salivary gland compromise compared to sialoscintigraphy, currently included in the ACR/EULAR criteria.

The overall evidence shows that SRS is able to play a crucial role for diagnosis, prognosis and therapy response in different chronic inflammatory diseases. This monography is intended to enrich the vast field of nuclear medicine by gathering in a comprehensive manner the current experience of theranostics in inflammatory diseases.

lkanzola@gmail.com ◆

New approaches for imaging bacteria and neutrophils for detection of occult infections



S. Auletta, PhD

September 21, 2020

University of Groningen

Promotors:

Prof. A. Signore, MD, PhD

Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

Co-promotor:

F. Galli, PhD

Inflammatory and infectious diseases nowadays represent, still, a serious and significant cause of morbidity and mortality worldwide. For these diseases, rapid and accurate diagnosis plays a pivotal role for early therapeutic interventions and to discriminate infections inflammatory conditions. Indeed, the identification of bacterial cells in infections would be of great help for both therapeutic and diagnostic approaches, especially with the development of novel and tailored therapies.

In this scenario, there is a need of a non-invasive strategies to specifically localise bacterial or immune cells involved in infectious and inflammatory

diseases, before planning the best treatment option for patients. This strategy would allow to save time, reduce costs and side-effects due to non-appropriate therapy. Nuclear molecular imaging offers a plethora of radiopharmaceuticals for imaging bacteria and immune cells at preclinical level, with possible translation to clinics. In this thesis, we present new and updated approaches to image infections as alternatives to currently available radiopharmaceuticals.

For bacterial infections, many compounds like antibiotics, peptides and sugars were radiolabelled with several isotopes for SPECT and PET imaging, but very few have been translated to humans. We provide an extensive overview regarding the available radiopharmaceuticals for bacterial imaging and related concerns that limit their use in humans (e.g. the lack of specific mechanisms of binding of these compounds, the lack of standardised animal models and the lack of structured guidelines).

In order to overcome these limits our first approach consists of targeting *E. coli* and *S. aureus* using an innovative infection mouse model and a new radiopharmaceutical in comparison to three well-known and performing *in vitro* and *in vivo* studies. The mouse model is a Teflon cage implanted subcutaneously that allows to have a reproducible, localised and persistent infection. A ciprofloxacin derivative, ciprofloxacin dithiocarbamate (CiproCS2), was radiolabelled with ^{99m}Tc using a specific kit containing the antibiotic, succinic acid dihydrazide (SDH), ethylenediaminetetraacetic acid

(EDTA), SnCl_2 , phosphate buffer and γ -cyclodextrin. *In vitro* studies showed a rapid but poor bacterial binding for all tested radiopharmaceuticals, whereas *in vivo* studies displayed higher infected cage/sterile cage ratio for ^{99m}Tc -UBI and ^{99m}Tc -CiproCS2 at 24 h for both *E. coli* and *S. aureus*. However, none of the tested radiopharmaceuticals seemed to be promising for discrimination of infected sites, whose accumulation still remains to be clarified.

The same strategy was applied in the subsequent study that described the radiolabelling of an antibiotic that specifically binds to lipid A of lipopolysaccharide (LPS) of Gram-negative bacteria, acting as an antimicrobial peptide. The antibiotic is polymyxin B (PMB) that is conjugated with HYNIC and radiolabelled with ^{99m}Tc , obtaining an excellent labelling efficiency and specific activity. *In vitro* studies were performed using several bacterial strains, both Gram-negative and Gram-positive as control, showing higher binding of ^{99m}Tc -HYNIC-PMB for Gram-negative bacteria than control. In the current animal model, infection was induced by the injection of three different amounts of bacteria plus Matrigel in the right thigh in comparison to only Matrigel in the contralateral thigh and imaging was performed at 1, 3 and 6 h post injection of ^{99m}Tc -HYNIC-PMB, measuring target-to-background (T/B) ratio. Results showed higher T/B ratios for Gram-negative bacteria than Gram-positive controls in slightly time and bacterial amount-dependant manner, suggesting ^{99m}Tc -HYNIC-PMB as potential agent for selective diagnosis of Gram-negative infections.

In clinical practice, radiolabelled autologous white blood cells (WBCs) are the nuclear medicine gold standard for the diagnosis of infections and inflammatory disorders. They can be labelled with ^{111}In -oxine or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, that are able to enter into cells' cytoplasm and radiolabel cells. We tested a new chelating agent, $(\text{S}_3\text{CPh})_2(\text{S}_2\text{CPh})$ -complex (SSS-complex), with the aim to improve the radiochemical purity, the binding selectivity for leukocytes and its binding kinetics. The radiolabelling procedure of SSS-complex involved the use of a technetium-99m reducing kit, showing high labelling efficiency (>95%) and stable in both human serum and saline up to 24 h. Despite of high labelling efficiency to cells, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSS-complex showed no specific selectivity for any particular cell subset as well as a faster washout from cells than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. From our data, it appears that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSS-

complex cannot be considered a valid alternative to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO for *in vivo* imaging agent.

The procedure to label WBCs is highly time expensive and presents a high risk of cell contamination. Indeed, the Leukokit[®] has been developed to simplify the process. It is a commercial and disposable sterile kit, containing poly(O-2-hydroxyethyl)starch (HAES-steril 10%, HES) as a sedimentation agent to remove erythrocytes (RBCs) from WBCs. Currently, HES is not commercially available anymore and Gelofusine has been proposed as substitute sedimentation agent. Hence, we compared the labelling efficacy and the diagnostic accuracy of WBCs labelled with Leukokit[®] containing HES and Leukokit[®] containing Gelofusine. In particular, we evaluated the number and type of recovered WBCs, red blood cells (RBCs) contamination, platelets

(PLTs) contamination, vitality of neutrophils, and chemotactic properties of neutrophils. Secondly, we performed a clinical comparison in terms of radiolabelling efficiency, final recovery yield and diagnostic outcome in patients affected by prosthetic joint infections, peripheral bone osteomyelitis, or vascular graft infection. Results showed a lower RBCs and PLTs contamination for HES rather than Gelofusine, but higher WBCs recovery for Gelofusine and same chemotactic properties independently from the used sedimentation agent. Then, clinical analysis reported no significantly different sensitivity, specificity and accuracy for WBCs labelled with both agents, suggesting Gelofusine as suitable substitute of HES for WBCs separation and labelling.

sveva.auletta@hotmail.it ♦

Role of quantitative and gated myocardial perfusion PET imaging



A.G. Monroy Gonzalez, MD, PhD

September 21, 2020

University of Groningen

Promotors:

Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD

Prof. E. Alexanderson Rosas, MD, PhD

Co-promotors:

R. Tio, MD, PhD

N.H.J. Prakken, MD, PhD

Positron Emission Tomography (PET) is currently considered the quantitative reference of myocardial perfusion. Despite the fact that the current main clinical utility of myocardial perfusion with PET is to diagnose obstructive coronary artery disease (CAD), the 2018 guideline on myocardial revascularisation from the European Society of Cardiology (ESC) only recommends non-invasive functional tests over invasive for the consideration of revascularisation due to CAD. Similarly, the current guideline of the Dutch College of General Practitioners for the assessment of patients with angina pectoris only

limits itself to mention the use of stress ECG for the assessment of patients with intermediate risk of CAD. More recently, the ESC 2019 guideline for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes initially recommends coronary CT angiography (CCTA) or non-invasive functional testing for diagnosing CAD. Thus, several clinical applications of PET remain unclear and it is needed to completely determine the role of PET and its advantages or disadvantages in comparison to other functional tests such as SPECT, Cardiac MR (CMR) or stress echocardiography. For example, some other clinical presentations in which the use of quantitative PET appears to be a potential option are microvascular angina, multivessel disease, assessment of intermediate lesions, anomalous coronary artery anatomy, cardiomyopathies and high risk asymptomatic adults.

^{13}N -ammonia is a compound that has been developed as a PET tracer for the

non-invasive assessment of myocardial perfusion. The aim of this thesis was to expand our understanding of quantitative myocardial perfusion and ventricular synchrony measured by ^{13}N -ammonia PET. This thesis started with a brief description of the production, pharmacokinetic parameters and imaging protocol of ^{13}N -ammonia (table 1).

Quantitative myocardial perfusion

PET allows for the quantification of stress myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR). Because it is fundamental that quantitative PET perfusion parameters provide reproducible results, we explored the agreement in quantification of myocardial perfusion parameters with ^{13}N -ammonia PET by cross-comparison of three clinically implemented software programs (SPs) (QPET, SyngoMBF, and Carimas) in three distinguishable population profiles: patients with

Table 1. ^{13}N -ammonia basic characteristics and advantages

	^{13}N -ammonia
Supplied	Cyclotron
Maximum energy (MeV)	1.20
Half life	9.96 min
First-pass extraction	80% (linear with increasing blood flow)
Data acquisition	Dynamic, static, gated
Scan duration	< 1 hour
Interval between doses	30 min
Method of detection	Positron Emission Tomography
Positron range	2.53 mm
Stress	Pharmacological

normal perfusion imaging, patients with reversible perfusion defects, and patients with fixed perfusion defects. Our results showed that PET myocardial perfusion quantifications frequently had an adequate agreement between the considered SPs. However, this study suggested that exchangeability between SPs should not be assumed, especially when findings are compatible with myocardial ischemia. With regard to the clinical use of quantitative myocardial perfusion, we also explored the diagnostic and prognostic value of PET in patients with microvascular dysfunction. We reported the long-term prognostic value of quantitative myocardial perfusion in patients with chest pain and normal coronary arteries. After a median follow-up of eight years, the results showed that patients with chest pain and normal coronary arteries with low perfusion quantification had an increased risk for cardiovascular events. MFR was a good predictor of all-cause mortality, while MFR and stress MBF showed to be good predictors of major adverse cardiac events (MACE). Hence, this study suggested that an impairment of microvascular function may predict the onset of adverse cardiovascular events.

Myocardial bridging (MB) is another cardiac condition that is not always observed accompanied by obstructive CAD. MB refers to a band of myocardium overlying a segment of a coronary artery that may produce a functional occlusion. We quantitatively evaluated the influence of MB of the left anterior descending (LAD) artery on myocardial perfusion of the entire left ventricle. We found that LAD-MB was related to decreased flow reserve in the three coronary territories of the left ventricle, regardless of the anatomical characteristics of the MB. This study highlights the possible utility of cardiac hybrid imaging with

PET/ (CCTA) as a technique that allows anatomical and functional evaluation of the heart in a single study session (figure 1).

Furthermore, the thesis describes another study performed with the use of cardiac hybrid imaging with PET/CCTA. Transluminal attenuation

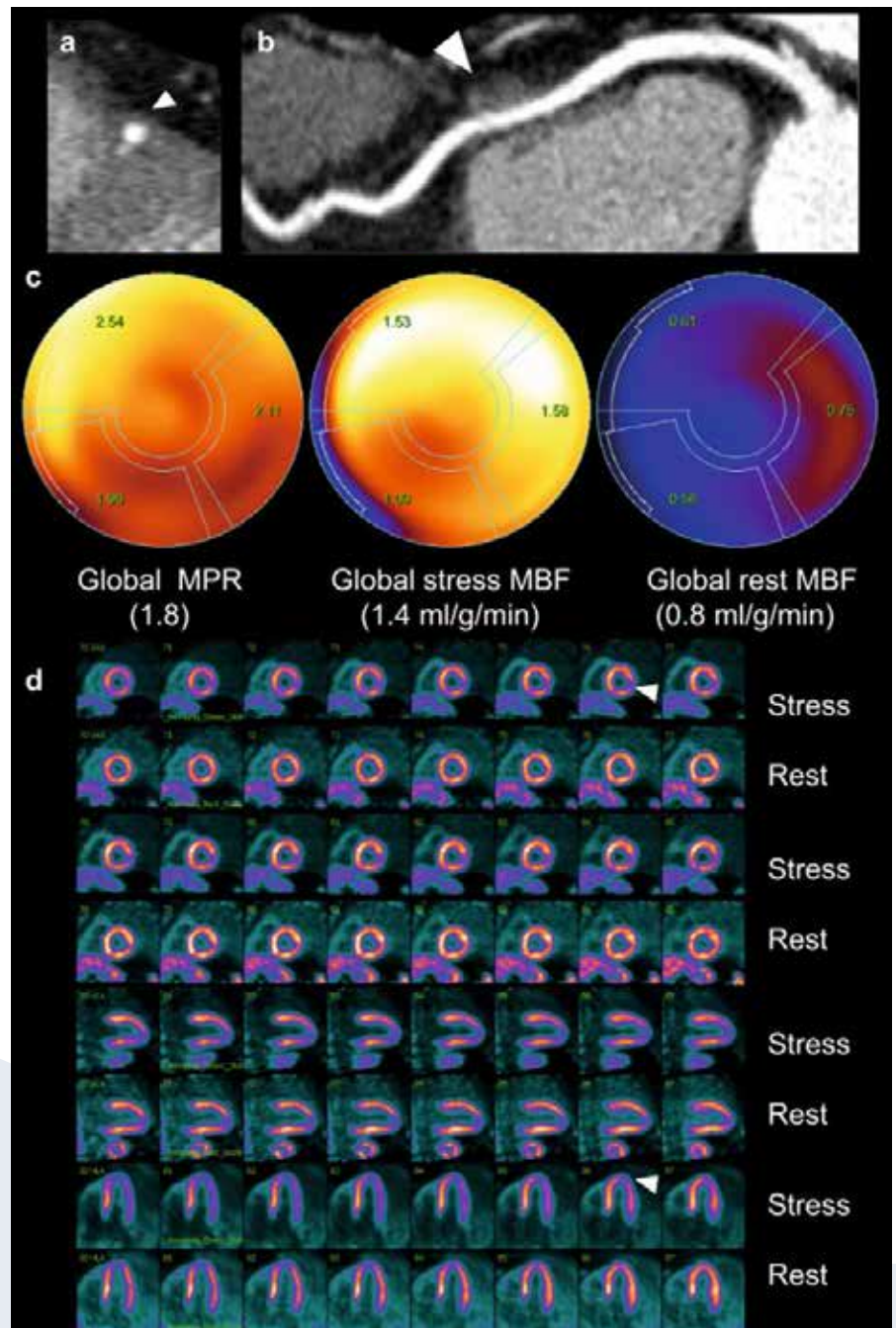


Figure 1. (a, b) CCTA demonstrated a LAD-MB (white arrows) and no coronary artery disease in the three coronary territories. (c) Dynamic polar map of ¹³N-ammonia PET shows low global MFR (< 2.0) and low global stress MBF (< 1.9 ml/gr/min). (d) Myocardial perfusion imaging showed apical and inferolateral mild ischemia (white arrows).

gradient (TAG) is a measurement representing the gradient of intraluminal contrast that decreases along a coronary vessel, which can be easily calculated with CCTA. We explored whether myocardial perfusion parameters are related to TAG on a consecutive group of patients who underwent a two-phase hybrid ¹³N-ammonia PET/CCTA. Results showed that TAG was related to stress MBF and MFR.

Gated PET

In the second part of the thesis we summarised the technical principles on the use of PET for mechanical synchrony. In this chapter, previous studies were reported supporting the clinical use of myocardial synchrony

measured by PET. Special attention is given to the detection of myocardial stunning and ischemia-induced dyssynchrony for the assessment of CAD and selection of patients with heart failure (HF) that may benefit of cardiac resynchronisation therapy (CRT). We explored the relationship between PET quantitative myocardial perfusion, perfusion defects and synchrony parameters in patients with chronic HF. This study showed that stress MBF and flow reserve were not independent predictors of ventricular mechanical synchrony. On the contrary, summed rest score was the strongest independent predictor of peak stress ventricular mechanical synchrony parameters. The results suggested that in patients with HF, it

may be preferable to concentrate on the characterisation of fixed perfusion defects in order to improve the management of arguably relevant ventricular mechanical dyssynchrony.

Lastly, the thesis concludes that even though PET has gained popularity for the assessment of CAD, progress still needs to be made to standardise protocols and to understand other potential clinical applications, such as the assessment of vasodilator capacity as a marker of risk or the assessment of mechanical synchrony in patients with HF.

a.monroy.gonzalez@umcg.nl ♦



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

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

Voor volledig 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-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** 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 multidoseringgebruik. 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 gedeels 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-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. 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 Mrof CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve

aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). 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:** Anafylactische 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:** Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCode: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 JB55523NL11/OS THE NETHERLANDS

Good, Better, Beta

Development and characterisation of novel beta cell tracers



L. Claessens-Joosten, PhD

November 2, 2020
Radboud University,
Nijmegen

Promotors:

Prof. M Gotthardt, MD, PhD
Prof. O.C. Boerman, PhD

Co-promotors:

S. Heskamp, PhD
M. Brom, PhD

Diabetes is one of the leading causes of death worldwide, according to the WHO (1). Type 1 diabetes develops as a result of an autoimmune attack directed towards the insulin-producing beta cells. Type 2 diabetes is characterised by an ineffective use of insulin by the peripheral organs (2). Little is known about beta cell dynamics during the onset and progression of diabetes. A non-invasive imaging method would allow monitoring of the beta cell mass longitudinally and could identify changes in the beta cell mass during development of diabetes. Subsequently, it could provide

information to individualise diabetes treatment. In the recent years, several tracers for beta cell imaging have been proposed and some have been tested in clinical trials. Yet, none of these tracers has been implemented for routinely visualising beta cells in diabetic patients.

Preferably, a beta cell tracer should also be able to visualise insulinomas, tumours in the pancreas derived from insulin-producing beta cells (3). Currently, the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) targeting peptide exendin is the most promising tracer for imaging beta cells. Peptides, targeting specific receptors on beta cells, best comply the requirements for a suitable tracer. Hence, the search for new beta cell imaging agents, as described in the first part of the thesis, have been focused on peptides.

Insulinomas have high expression of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type I (PAC1) receptor and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) (4,5). First, we have investigated the feasibility of radiolabelled maxadilan, a PAC1 receptor targeting agent, to detect insulinomas by SPECT imaging in a mouse model with subcutaneous insulinomas (INS-1 tumours). Maxadilan-DTPA-¹¹¹In[In] accumulated specifically in INS-1 tumours and in the pancreas. Furthermore, we were able to clearly visualise INS-1 tumours using SPECT/CT. Next, another promising tracer has been investigated for visualising neuroendocrine tumours. [Lys³⁷(¹¹¹In[In]-DTPA)]N-acetyl-GIP1-42 showed receptor-mediated binding to BHK-GIPR positive cells, NES2Y cells (human beta cell-like insulin

secreting line) and isolated islets *in vitro*. Furthermore, the *in vivo* studies showed that GIP receptor transfected tumours and NES2Y tumours could be visualised with SPECT/CT using [Lys³⁷(¹¹¹In[In]-DTPA)]N-acetyl-GIP₁₋₄₂ as a tracer.

Exendin has been shown to specifically target the GLP-1R on beta cells in the pancreas and is able to visualise GLP-1R expressing insulinomas (6). Native beta cells, in contrast to tumour cells, display physiological levels of the receptor and are spread throughout the pancreas. As there are less receptors available for binding, a low peptide dose should be administered to avoid receptor saturation. Hence, to be able to be detected, a high molar activity is needed in order to get a sufficient amount of radioactive signal in the beta cells. To improve the molar activity of ¹¹¹In-labelled exendin, we have modified exendin by addition of six lysine residues and by conjugation of one, two or six DTPA moieties to these lysine residues, resulting in five new compounds. Addition of multiple DTPA molecules increased the molar activity, and was most pronounced for exendin with 6 DTPA moieties, named hexendin(40-45). As a result of the enhanced molar activity, the absolute pancreatic uptake of hexendin(40-45) in Brown Norway rats increased considerably, enabling an improved visualisation of the pancreas with SPECT/CT.

Next, we have investigated one of the main challenges when using radiolabelled exendin *in vivo*. Radiolabelled exendin accumulates at high concentrations in the kidneys, which could hamper the detection

of small insulinomas in the vicinity of the kidneys. Reduction of the accumulation in the kidney would greatly improve the visualisation of insulinomas. In this study, exendin-4 was extended with a Met-Ile-linker and subsequently conjugated with NOTA. Biodistribution studies in BALB/c nude mice bearing a subcutaneous INS-1 tumour showed stable tumour uptake over time for $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-MI-exendin-4}$ and the INS-1 tumour was clearly visualised using SPECT/CT. Most importantly, kidney uptake was significantly lower for this extended exendin analogue compared to $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-exendin-4}$ (figure 1).

In the second part of the thesis we have examined the clinical potential of radiolabelled exendin as a native beta cell imaging agent. First, we determined the most suitable animal model for non-invasive determination of the beta cell mass using $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-exendin-3}$. The most important finding of this study was that rats seem to represent a more adequate model for beta cell mass assessment than mice. In rats, the uptake of exendin after alloxan treatment was similar to the uptake after a blocking dose, whereas in mice there was a considerable amount of exendin uptake after alloxan treatment. These results indicate that there was exendin uptake in the exocrine tissue as well. Considering the fact that exocrine GLP-1R expression measured on mRNA and protein level was very low, it is likely that $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-exendin-3}$ binds to a binding site, other than the GLP-1R, in exocrine mouse pancreas. Therefore, determination of the beta cell mass using radiolabelled exendin may be more specific for the beta cells in rats than in mice.

Next, we have examined the use of $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-exendin-3}$ for determining the beta cell mass in two rodent models for spontaneous type 1 diabetes. Nonobese diabetic (NOD)

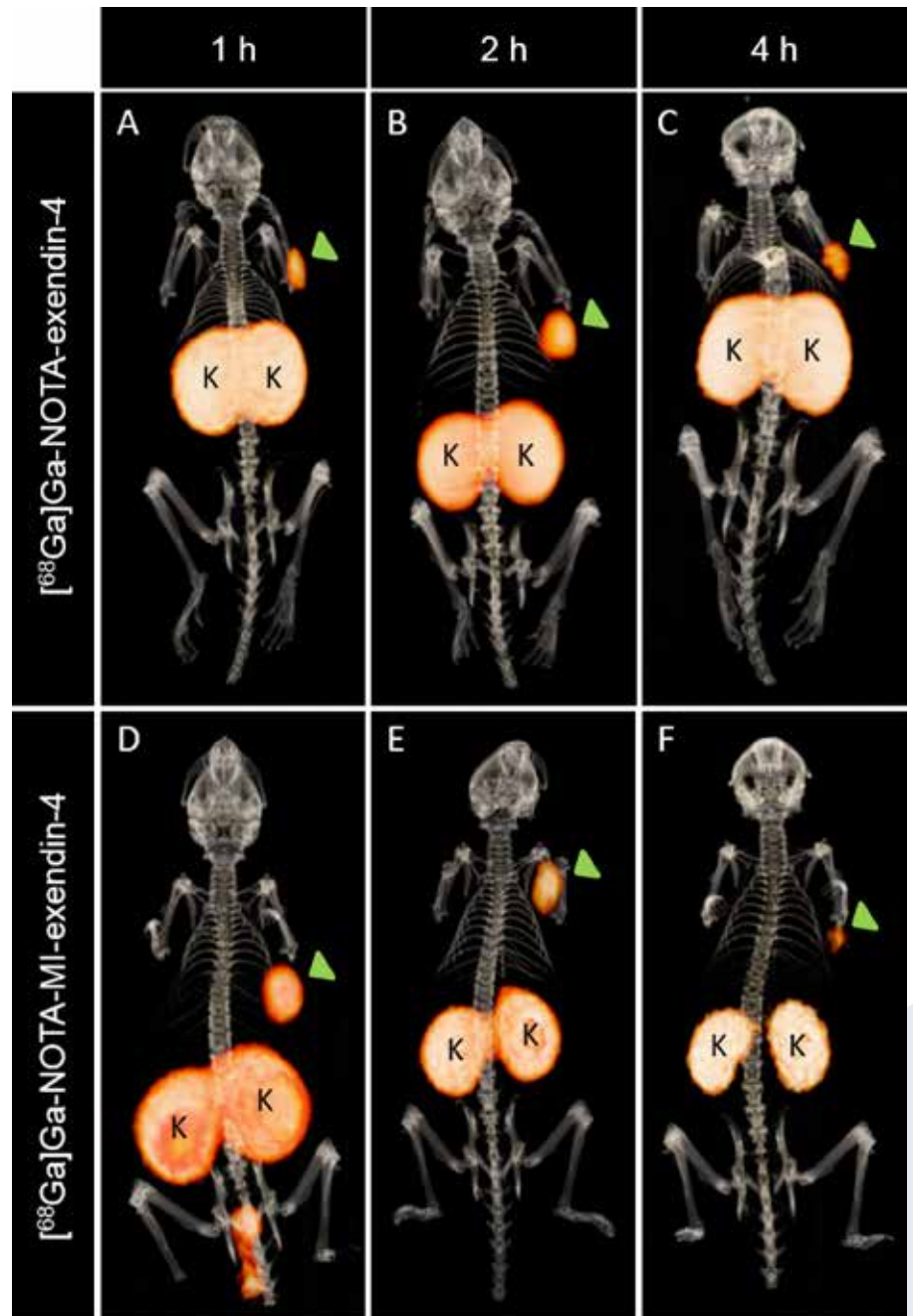


Figure 1. Fused PET/CT images of BALB/c nude mice bearing subcutaneous CHL-GLP-1R tumours (green arrow). Mice were injected with 1.6 MBq of either $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-exendin-4}$ (A, B and C) or $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-MI-exendin-4}$ (D, E and F). Images were obtained 1 h (A and D), 2 h (B and E) and 4 h (C and F) after injection. Kidneys are indicated with K.

mice were monitored until 21 weeks of age by measuring blood glucose and performing SPECT/CT after injection of $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-exendin-3}$. A linear correlation was found between the

beta cell mass in these mice and the uptake of exendin in the pancreas, which was not affected by either insulinitis or hyperglycemia. However, there was remaining $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-}$

exendin-3 uptake in the pancreas, despite total ablation of the beta cells, rendering this a suboptimal animal model for exendin imaging as mentioned above. A more favourable correlation between exendin uptake and the beta cell mass was found in BioBreeding Diabetes Prone rats (figure 2). Also, in this model we have shown that the correlation between radiolabelled exendin uptake and beta cell mass was independent of insulinitis and fluctuations in blood glucose levels. The results of this study clearly indicate that imaging with radiolabelled exendin represents a reliable and robust technology for non-invasive determination of the beta cell mass in type 1 diabetes.

lieke.claussens-joosten@radboudumc.nl ◆

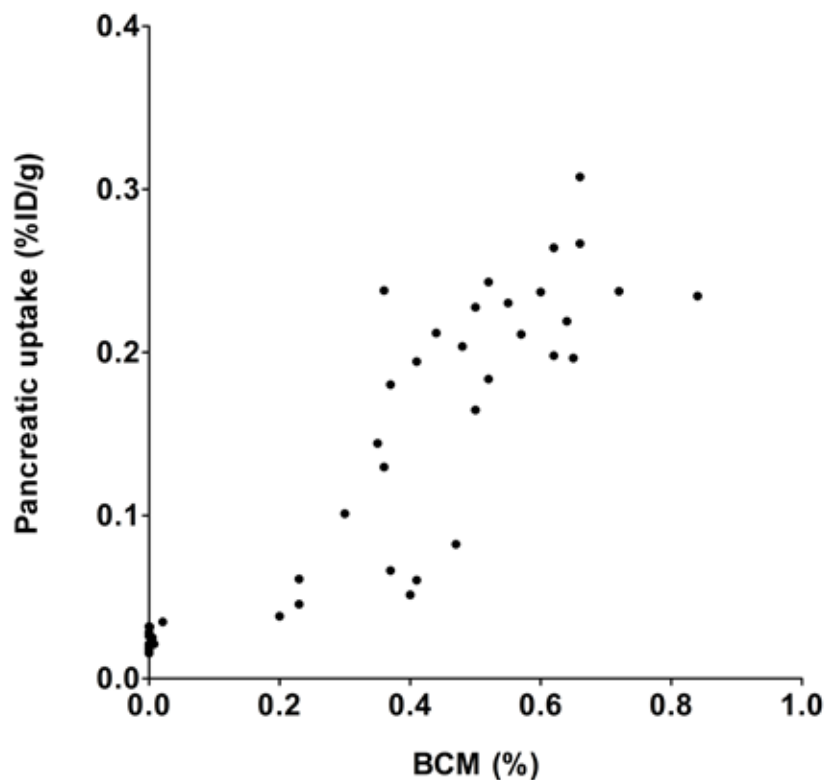


Figure 2. Correlation between pancreatic ^{111}In -DTPA-exendin accumulation and beta cell mass. The uptake of ^{111}In -DTPA-exendin in the pancreas (n=45), expressed as the percentage of the injected dose per gram of tissue (%ID/g, y-axis, determined by ex vivo counting of the entire pancreas) showed a strong correlation with the beta cell mass (expressed as percentage of the total pancreas, x-axis) determined by morphometric analysis (Pearson $r = 0.89$, $p < 0.0001$).

References

1. World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (retrieved January 2021)
2. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88
3. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumour/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-8
4. Moody TW, Nuche-Berenguer B, Jensen RT. Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(1):38-47
5. Waser B, Rehmann R, Sanchez C, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors in most gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):482-8
6. Brom M, Oyen WJ, Joosten L, et al. ^{68}Ga -labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1345-55

Lymphatic drainage from renal tumours in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging



T. Kuusk, MD, PhD

November 19, 2020

Universiteit Utrecht

Promotor:

Prof. S. Horenblas, MD, PhD

Co-promotor:

Prof. A. Bex, MD, PhD

Lymph node status is a major prognostic factor in renal cancer after radical nephrectomy. However, currently most accurate diagnostic tool for lymph node invasion, lymph node dissection (LND), does not routinely belong to the surgical management of renal cancer. This is due to its lack of evidence of therapeutic efficacy (1). Cross-sectional imaging to detect occult lymph node metastases in patients with clinically node-negative disease (cN0) cannot replace LND as it has a low diagnostic sensitivity and specificity. Yet, new promising therapeutic options with immunotherapy have

re-introduced interest in LND for prognostic purposes. As a consequence, knowledge gaps in lymphatic drainage in renal tumours have encouraged the exploration of sentinel node (SN) imaging with SPECT/CT and SN biopsy, which combines anatomical information of the first draining lymphatic nodes with histopathologic examination.

In our thesis, we assessed anatomical lymphatic drainage in renal tumours. We conducted a phase II prospective single-arm study to investigate the distribution of SNs from renal tumours on SPECT/CT imaging (2). Patients with cT1-3 (<10 cm) cN0M0 renal tumours of any subtype were enrolled. After intra-tumoural ultrasound guided injection of 0.4 ml [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid, preoperative imaging of SNs with lymphoscintigraphy and SPECT/CT was performed. SN and locoregional non-SNs were resected using a gamma probe in combination with a mobile gamma camera. The primary study endpoint was location of SNs outside the locoregional retroperitoneal templates (LRT) on SPECT/CT imaging. It revealed high individual variability in the location of the SNs. The majority of the patients (26 of 40 [65%]) had drainage exclusively into the retroperitoneal local lymph node basins, which are commonly included in extended LND templates, however 14 (35%) of the patients had additional draining lymph nodes outside the retroperitoneum involving also supradiaphragmatic lymph nodes (8 patients [20%]). The tumours on the right side drained predominantly into interaortocaval and retrocaval SNs and on the

left side the drainage was mainly into paraaortic SNs. Simultaneous drainage on the right side included interaortocaval, retrocaval, left preaortic or paraaortic and left supraclavicular lymph nodes, whereas drainage to the paracaval, precaval and hilar region was rare. On the left side simultaneous drainage was into hilar, mediastinal, left supraclavicular, retrocrural, left common iliac, renal fossa and interaortocaval SNs and direct hilar drainage was also rare (figure 1).

We also analysed reasons for the relatively high rate of non-visualisation with scintigraphy and SPECT/CT in renal tumours (3). Visualisation rate on imaging was 63% and the only factor which was associated with non-visualisation statistically was older age. Regarding the technique, the majority of SNs were visualised 2-4 h after tracer injection. Both the trunk as well as thoracic area should be imaged with planar scintigraphy in combination with SPECT/CT because 20% patients had the first draining lymph nodes in the supradiaphragmatic area. The dosage of 225 MBq [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid, according to depot activity, was optimal. Due to the limitations in our study which include post hoc analysis, a low number of patients as well as mainly low risk patients with low incidence of lymph node metastatic disease, the cause of non-visualisation remains uncertain.

We also evaluated the topographic distribution of early single-or oligometastatic lymph nodes in renal cancer and aimed to compare whether

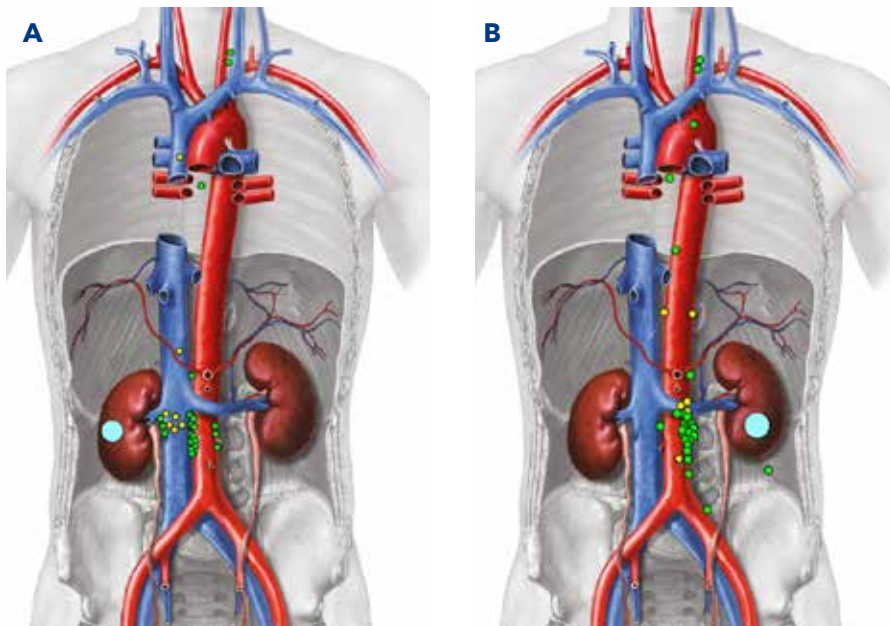


Figure 1. A) Distribution of 29 SNs from 18 right kidney tumours at SPECT/CT. Green, SNs located ventrally to blood vessels, yellow SNs dorsally located. B) Distribution of 34 SN from 22 left kidney tumours. Green, SN located ventrally to blood vessels, yellow SN dorsally located (Images printed with permission of A.D.A.M. Images).

with lymph node dissection and (partial) nephrectomy (5). Overall postoperative adverse events rate was 16.4%, Clavien Dindo grade 1-2 and 3a represented 9.6% and 6.8% respectively. There were no differences between complications and applied surgical modality. Overall, the SN procedure in renal cancer is safe in open as well as in mini-invasive surgery. However, the analysis is biased by lacking comparative group and also by its post hoc nature. Finally, we evaluated the oncological outcome of SN biopsy with LND in renal cancer (6). We found that the rate of occult lymph node metastases is very rare (two patients out of 66, 3%). However, these patients had excellent disease-free survival (DFS) of 57 and 72 months with a median follow-up of 57 months (IQR 18-72 months). Recurrence of the disease was detected in ten patients (15% [95% CI 7-26%]), whereas 4 (6% [95% CI 2.3-14.5%]) died of the disease. There was association with metachronous metastases and tumour size, pT stage, Leibovich score and interaortocaval sentinel lymph node location. Five out of six patients with at least one interaortocaval lymph node drainage on imaging developed thoracic metastases which would be suggestive to interaortocaval direct drainage through the thoracic duct into the lungs without draining into the mediastinal lymph nodes in between. Long disease-free survival should be interpreted cautiously given the low number of patients.

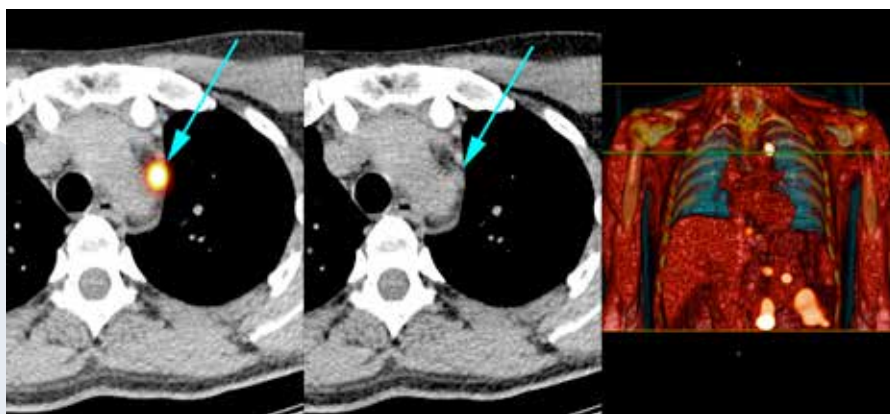


Figure 2. A) Axial reconstruction of fused SPECT/CT image showing a mediastinal sentinel node (SN) (blue arrow). B) The corresponding lymph node on CT (blue arrow). C) 3D volume rendering of the fused SPECT and low dose CT showing SNs with a green line crossing the mediastinal SN.

In the future, ideally imaging will replace LND as a prognosticator as non-invasive method. Nevertheless, SNs being the first nodes to receive lymphatic drainage from a primary tumour and the preferential site of initial tumour metastases, are intensively exposed to the bioactive products of tumour cells and other associated cells. This makes them ideal for studies of the factors

these sites correspond to anatomical sites of SNs on imaging (4). We found that single site oligometastases are predominantly located in the right side in the hilar, paracaval, retrocaval and interaortocaval areas and in the left side in the paraaortal region.

These areas follow the pattern of SN study. However, the study is biased with its retrospective nature and not standardised LND template.

In addition, we investigated morbidity of SN biopsy procedure combined

that determine selective tissue susceptibility to metastases. Therefore, a trial studying immunogenic changes in SN in renal cancer could give new insights on renal cancer immunogenicity and guide therapeutic development.

teele.kuusk@gmail.com ◆

References

1. Blom JHM, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 3088. *Eur Urol.* 2009;55:28-34
2. Kuusk T, De Bruijn R, Brouwer RO, et al. Lymphatic drainage from renal tumours in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging. *J Urol.* 2018;199:1426-32
3. Kuusk T, Donswijk ML, Valdés Olmos RA, et al. An analysis of SPECT/CT non-visualization of sentinel lymph nodes in renal tumours. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):105
4. Kuusk T, Zondervan P, Lagerveld B, et al. Topographic distribution of first landing sites of lymphatic metastases from patients with renal cancer. *Urol Oncol.* 2020;38(5):521-5
5. Kuusk T, Brouwer O, Graafland N, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Renal Tumours: Surgical Technique and Safety. *Urology.* 2019;130:186-90
6. Kuusk T, De Bruijn R, Brouwer OR. Outcome of sentinel lymph node biopsy in patients with clinically non-metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol.* 2018;11:1-8

▼ 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 *luteïnizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analog 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 beenmergsreserve, 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-geïndiceerde 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. **Afleverstatus:** 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



Development of PET tracers for investigation of arginase-related pathways



G. Clemente

November 25, 2020
Rijksuniversiteit Groningen

Promotors:

Prof. A.S.S. Dömling, PhD
Prof. P.H. Elsinga, PhD

Co-promotores:

A. van Waarde, PhD
I.F. Antunes, PhD

Arginase is a manganese-containing metalloenzyme that catalyses the hydrolysis of L-arginine to L-ornithine and urea. Two arginase isoforms coexist: cytosolic type I (Arg1), predominantly expressed in the liver, and primarily involved in ureagenesis; and mitochondrial type II (Arg2), widely expressed in extrahepatic tissues and mainly involved in the production of L-ornithine outside the urea cycle. L-Ornithine is a precursor of polyamines, proline, and glutamate, which are essential for collagen synthesis, tissue repair, cell proliferation, neuronal development, and in the regulation of immune and

inflammatory responses. In parallel, the levels of arginase expression inversely influence the activity of endothelial, neuronal, and inducible nitric oxide synthases (e/n/iNOS), a group of enzymes competing for the same substrate (L-arginine) to catalyze the production of nitric oxide (NO•). The delicate physiological equilibrium between arginase and NOS can be disrupted by oxidative and inflammatory signalling pathways. Arginase overexpression, with the consequent reduction of NO• and increase of polyamines and proline levels, has been associated with a series of pathological processes that range from cardiovascular, immune-mediated, inflammatory and tumourigenic conditions to mental disorders (1). Therefore, arginase is a potential biomarker of disease progression and severity and has been regarded as a possible target for therapy with arginase inhibitors.

As arginase is a potential biomarker of disease and a novel therapeutic target, it was hypothesised that arginase inhibitors could be used as reference scaffolds to develop molecular imaging probes. Among molecular imaging techniques, positron emission tomography (PET) is especially suitable for mapping physiological processes with high sensitivity with small radiolabelled molecules. Using a Cu-mediated ¹⁸F-fluorination strategy, radiolabelled arginase inhibitors were synthesised and evaluated *in vivo* for the first time. The best candidate (¹⁸F-FBMARS) was obtained with a radiochemical yield of 4% ± 1% and a molar activity up to 72 GBq.µmol⁻¹. The radiotracer's incubation with arginase expressing cells and asthmatic lung sections

showed specific binding that could be blocked (up to 75%) by the pretreatment with arginase inhibitors. Micro PET studies indicated fast blood clearance of the radiotracer (7.3 ± 0.6 min), arginase-mediated uptake, and a tumour accumulation peak nearly 40 minutes after intravenous administration. The obtained results demonstrate the potential use of arginase inhibitors as PET radiotracers for mapping changes in arginase expression that are intrinsically related to poor outcomes, which may aid in the early diagnosis of certain diseases, treatment follow-up, or selection of patients for arginase-inhibiting or arginine-deprivation therapies.

The successful synthesis of a radiolabelled arginase inhibitor opened new perspectives on developing a customised molecular imaging "toolbox" to investigate the possibility of using statins to influence arginase/NOS signalling pathways. In addition to the well-known cholesterol-lowering action (due to inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA, reductase), the success of statins became increasingly connected with broader pleiotropic effects. Beyond cardiovascular diseases, statins have been associated with potential protective effects on respiratory, carcinogenic, and neurodegenerative disorders (2). A relatively recent phenomenon that has attracted research interest, and whose mechanisms are still debatable, is whether or not statins have a therapeutic potential in arginase-overexpressing pathological states. Several studies have demonstrated the ability of statins to inhibit arginase and/or increase NO• levels,

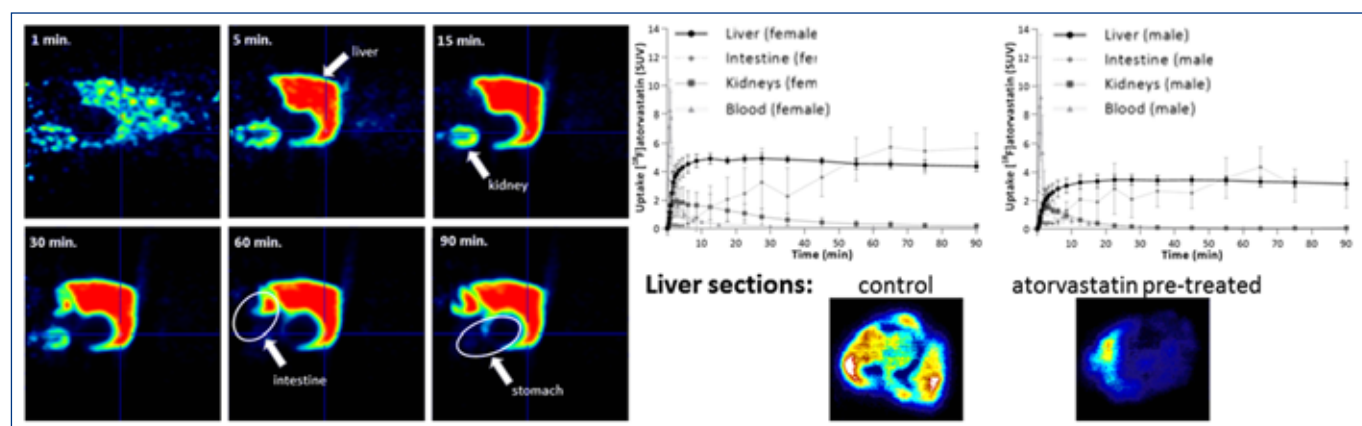


Figure 1. ^{18}F -Atorvastatin: PET projections, time-activity curves, and autoradiography of the liver.

leading to the hypothesis of using this class of drugs for innovative or complementary therapies, especially to suppress tumours or as a treatment for airway remodelling in asthma (3). Atorvastatin, one of the most potent statins in clinical use, seems to have a particular propensity for these additional therapeutic effects. As the exact off-target mechanisms of statins, along with the reason why many patients show resistance or insufficient response to this class of drugs, are still controversial, a radiolabelled analogue of atorvastatin was synthesised to enable access to high-resolution, sensitive, and quantitative nuclear imaging and analytical research techniques.

The synthesis of ^{18}F -atorvastatin was achieved via an optimised version of Ruthenium-intermediated ^{18}F -deoxyfluorination. ^{18}F -atorvastatin was reliably yielded in $23\% \pm 6\%$, with a molar activity up to $100 \text{ GBq} \cdot \mu\text{mol}^{-1}$, and radiochemical purity of $>99\%$ (4). Preliminary *in vitro* evaluations showed the ability of ^{18}F -atorvastatin to cross the hepatic cell membrane and accumulate in the cytosolic and microsomal fractions, where HMG-CoA reductase is known to be highly expressed. Blocking assays with rat liver sections confirmed the specific

binding to this enzyme, and further autoradiography on atherosclerotic rat aorta revealed a significantly higher accumulation (up to 80%) when compared to a healthy reference.

For the *in vivo* determination of biodistribution and kinetics, ^{18}F -atorvastatin was administered in healthy female and male rats. PET imaging studies revealed an extensive liver uptake (figure 1) and did not identify any off-target accumulation site beyond hepatic tissue, which is the primary site of action for HMG-CoA reductase inhibitors. However, the potential pleiotropic effects of statins might be pathology-dependent (e.g. sites of inflammation or cell proliferation), dose-dependent (thus not perceptible with the picomolar amounts administered), or occur as a downstream consequence of liver metabolism, and further studies will be needed to clarify this poorly understood phenomenon.

In summary, the works in this thesis entail the original development, optimisation, and evaluation of radiofluorinated arginase inhibitors and atorvastatin. These results are a first step towards the use of PET to investigate arginase-related pathways and aid further studies to

assess the efficacy and underlying mechanisms of the use of statins to alter polyamines and NO^\bullet levels.

clemente.goncalo@gmail.com ♦

References

1. Clemente GS, van Waarde A, Antunes IF, et al. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5291
2. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic Effects of Statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118
3. Gorabi AM, Kiaie N, Hajjighasemi S, et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2019;8(12):2051
4. Clemente GS, Rickmeier J, Antunes IF, et al. [^{18}F]Atorvastatin: Synthesis of a Potential Molecular Imaging Tool for the Assessment of Statin-related Mechanisms of Action. *EJNMMI Res.* 2020;10:34

Positron emission tomography in infections associated with immune dysfunction



A.O. Ankrah, MD, PhD

November 30, 2020
University of Groningen

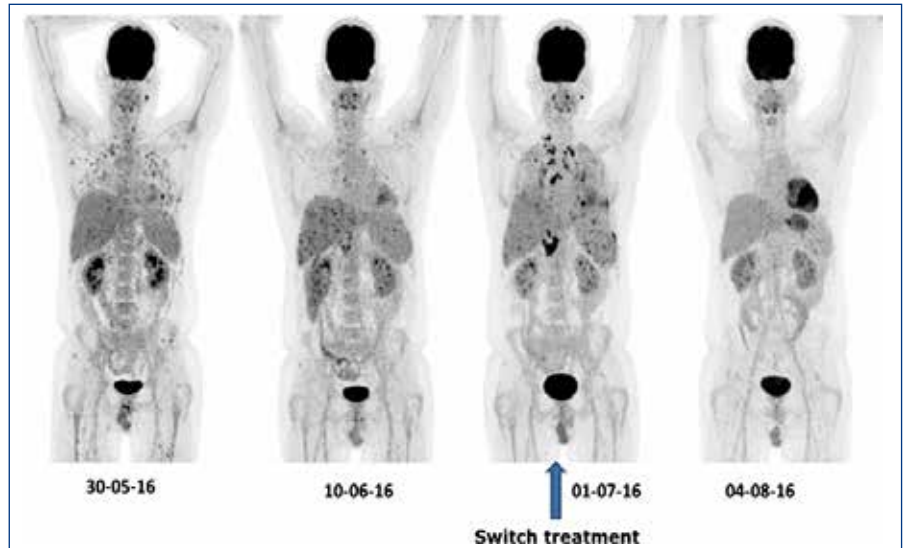
Promotors:

Prof. A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD
Prof. M.M. Sathekge, MD, PhD
Prof. R.A.J.O Dierckx, MD, PhD

Co-promotor:

H.C. Klein, MD, PhD

This thesis explores the role of positron emission tomography (PET) in infections associated with immune dysfunction. It focuses on three of these infections, which usually require either long term or even life-long treatment. The infections are Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, invasive fungal infections (IFIs) and tuberculosis (TB). For HIV, the PET scan makes it possible to diagnose infections and malignancies resulting from HIV infection and to evaluate therapy. The metabolic uptake in the lymph nodes reflects viral replication and allows HIV staging. With TB and IFIs, PET allows for early detection



[¹⁸F]FDG-PET MIP images of a 38-year-old male with acute lymphoblastic leukemia. PET allowed follow-up of this case of probable IFI. Global TLG, which was in agreement with the visual analysis, showed an initial response (decreased from 401 at baseline to 30) by the second study. The patient developed unexplained fever and the third PET study showed new lesions (Global TLG 900), which directed clinicians to change antifungal therapy resulting in a complete metabolic response on the fourth study.

of sites of infection in the body, all disease sites in the body can be detected in a single examination, and PET can monitor the treatment of these infections. Infection monitoring is useful in complex IFIs and TB, where traditional monitoring methods are often less than optimal. Visual analysis and the interpretation of PET images allowed the follow-up of individual lesions and the overall disease burden in IFIs. The metabolic parameters, total lesion glycolysis (TLG) and metabolic volume of [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) PET were found to have a predictive in the management of IFIs. PET imaging can be done with different tracers, allowing for the evaluation of different biochemical processes in the body. The thesis investigated the benefits of imaging in TB with different tracers. The tracer uptake of ⁶⁸Gallium ([⁶⁸Ga])

citrate showed a significant correlation with the uptake of [¹⁸F]FDG on PET imaging in TB. [⁶⁸Ga]citrate was shown to have superior lesion definition for intracerebral lesions compared to [¹⁸F]FDG. Furthermore, preliminary studies suggest that [⁶⁸Ga]citrate may be useful in distinguishing post-infective inflammation from active infection. Overall, [¹⁸F]FDG detected more lesions compared to [⁶⁸Ga]citrate. The role of PET as a biomarker for infections undergoing infections associated immune dysfunction has the potential to greatly impact clinical practice. However, more research is needed to discover the ideal PET tracer and to standardise the interpretation and use of PET in this specific patient population.

ankrah.alfred@gmail.com ♦

Sentinel lymph node biopsy in oral cavity cancer - towards personalised diagnostics



I.J. den Toom, MD, PhD

December 3, 2020
Universiteit Utrecht

Promotors:

Prof. R. de Bree, MD, PhD
Prof. S.M. Willems, MD, PhD

Co-promotor:

B. de Keizer, MD, PhD

Dit proefschrift beschrijft één van de belangrijkste uitdagingen binnen de hoofd-hals oncologie: de stadiëring van de klinisch negatieve hals bij vroeg-stadium mondholtcarcinomen. Lichamelijk onderzoek van de hals, alsmede conventionele beeldvormende technieken zoals CT, MRI, PET en echo zijn niet betrouwbaar genoeg in het detecteren van occulte lymfekliermetastasering.(1). Dit houdt in dat een aanzienlijk deel van deze patiënten risico heeft op metastasen. Voor het vroeg-stadium mondholtcarcinoom is dit risico ongeveer 30%.(2). Hoe deze patiënten moeten worden behandeld is een

terugkerend dilemma. Enerzijds kunnen de lymfeklieren profylactisch worden verwijderd door middel van een electieve halsklierdissectie (HKD), waarbij 70% van de patiënten dus wordt "overbehandeld". Anderzijds kan de hals ongemoeid worden gelaten en worden patiënten vervolgd met een "watchful waiting" beleid. Gedurende de eerste jaren van follow-up kan er dan een therapeutische halsklierdissectie worden verricht indien zich lymfekliermetastasen voordoen, alhoewel dan wel vaker adjuvant radiotherapie noodzakelijk is. Aangezien lymfekliermetastasering een belangrijke prognostische factor is bij patiënten met hoofd-hals kanker, zijn verbeteringen voor de detectie van deze metastasen hard nodig.

Sinds enige jaren wordt de schildwachtklier (SWK) procedure gebruikt als diagnostisch onderzoek voor de bepaling van lymfekliermetastasering bij het vroeg-stadium mondholtcarcinoom. De SWK-procedure heeft als doel betrouwbaar onderscheid te maken tussen patiënten die baat hebben bij het uitvoeren van een halsklierdissectie of bij wie een afwachtend beleid kan worden gevolgd. In onze eerste, single-center studie toonden wij aan dat bij 90 patiënten de SWK-procedure een sensitiviteit van 93% en een negatief voorspellende waarde van 97% bereikte. Nadien hebben wij in een grote, landelijke studie de SWK-procedure retrospectief vergeleken met de resultaten van de electieve halsklierdissectie. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van beide procedures voor de detectie van occulte lymfekliermetastasering

was gelijk. Een belangrijke bevinding van deze studie was het grote verschil in accuratesse per locatie van de primaire tumour. Waar onze eerste studie al een trend liet zien richting een verminderde sensitiviteit bij tumouren gelegen in de mondbodem, vonden wij nu een significant verschil in sensitiviteit ten nadele van mondbodemcarcinomen (63% vs. 86%, $p=0,008$). Ook andere studies rapporteren deze discrepantie.(3). De meest gangbare theorie voor dit verschil is het zogenoemde "shine-through" fenomeen. Door de korte afstand tussen de primaire tumour en de SWK in level I van de hals bestaat de kans dat de peritumourale injectieplaats de uptake van radioactiviteit in de lymfeklieren overstraalt. Een ondersteuning voor het "shine-through" fenomeen als oorzaak voor de slechtere accuratesse bij mondbodemcarcinomen was de bevinding dat bij mondbodemcarcinomen het merendeel van de (gemiste) lymfekliermetastasen tijdens follow-up gevonden werden in level I. In het algemeen concludeerden wij dat de SWK-procedure even nauwkeurig is als de electieve HKD voor detectie van occulte lymfekliermetastasen, behalve voor mondbodemcarcinomen.

Eén van de potentiële mogelijkheden om dit "shine-through" fenomeen te reduceren is de introductie van de SPECT/CT. SPECT/CT werd in 2003 voor het eerst geïntroduceerd voor identificatie van de SWK bij het mondholtcarcinoom. Om de daadwerkelijke toegevoegde waarde van SPECT/CT te bepalen, analyseerden wij 66 patiënten waarbij planaire statische en dynamische

lymfoscintigrafie werd vergeleken met SPECT/CT. In 22% (14/65) van de patiënten toonde de SPECT/CT in totaal 15 extra SWKen. In twee van deze additionele SWKen werd een metastase gevonden, met als gevolg dat bij 3% van de patiënten extra regionale metastasen werden aangetroffen door SPECT/CT. In totaal werden bij 10 patiënten metastasen in de SWK gevonden en dus bij twee van deze patiënten (20%) werd de positieve SWK alleen geïdentificeerd door SPECT/CT. We berekenden dat vijf SPECT/CT scans nodig zijn om één extra SWK te identificeren. Om één extra positieve SWK te tonen, moeten er 34 SPECT/CT scans worden gemaakt. Onze studie concludeerde dan ook dat SPECT/CT additionele (en soms ook metastase bevattende) SWKen identificeert en tevens dat het gebruik van SPECT/CT nuttig kan zijn voor het preoperatief plannen van de chirurgische benadering.

Een andere manier voor mogelijke reductie van de overstraling nabij de injectieplaats is het gebruik van alternatieve tracers. Wij onderzochten de nieuwe radioactieve tracer [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (Lymphoseek®). Deze tracer is specifiek ontwikkeld voor de detectie van schildwachtklieren. [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept heeft een kleinere partikelgrootte dan het routinematig gebruikte [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid en bindt specifiek aan de CD206 receptor in macrofagen. Dit zou theoretisch moeten resulteren in een snellere klaring bij de injectieplaats, een hoge retentie van de tracer in de SWK en minimale drainage richting tweede echelon klieren.(4). Deze karakteristieken zouden met name nuttig zijn bij het verminderen van het eerder benoemde "shine-through" fenomeen. Prospectief onderzochten wij zowel [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept

als [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid bij 20 patiënten met een vroeg-stadium mondholtecarcinoom. Elke patiënt kreeg beide tracers toegediend om lymfedrainagepatronen te vergelijken tussen beide tracers in dezelfde patiënt. De resterende radioactiviteit op de injectieplaats was significant lager voor [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (29%; SD±7,6), vergeleken met [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid (60,9%; SD±16,1) (p<0,001). De radioactieve opname in de SWKen was significant hoger voor [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid vergeleken met [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept (respectievelijk 3,16% vs. 1,95%, p=001). Er waren geen verschillen met betrekking tot het aantal SWKen, het aantal tweede echelon klieren of de verhouding tussen SWK en injectieplaats. Concluderend stelden wij dat [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept een lagere resterende radioactiviteit bij de injectieplaats liet zien, maar tegelijkertijd een verminderde uptake in de SWK. Dit resulteert dan ook in een niet significant verschillende verhouding SWK tot injectieplaats met de routinematig gebruikte [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid. Verder onderzoek, bijvoorbeeld met een hogere dosering, is noodzakelijk om de daadwerkelijke werkzaamheid van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept te onderzoeken in patiënten met mondholtecarcinomen. Een potentiële (toekomstige) toepassing van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept is de mogelijkheid tot binding met PET-tracers en/of fluorescentie waarmee een tri-modale tracer, (IRD-800CW-[⁶⁸Ga]Ga-[^{99m}Tc]Tc-tilmanocept), kan worden ontwikkeld. (5). Hierdoor kan preoperatief de hoge PET resolutie worden gebruikt met daarbij vermindering van het "shine-through" fenomeen. Door de korte halfwaardetijd van [⁶⁸Ga] is het na de preoperatieve lymfoscintigrafie mogelijk om

peroperatief gebruik te maken van de conventionele gammaprobe en eventueel fluorescentie. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of hiermee de accuratesse van de schildwachtklierprocedure bij mondbodemcarcinomen even goed zal zijn als nu het geval is bij overige lokalisaties van het mondholtecarcinoom.

i.j..dentoom@umcutrecht.nl ♦

Referenties

1. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007;64(2):266-72
2. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):699-702
3. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck.* 2019;41(8):2655-64
4. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, Mattrey RF. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med.* 2001;42(6):951-9
5. Mahieu R, Krijger GC, Ververs FFT, de Roos R, de Bree R, de Keizer B. [(68)Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymphoscintigraphy: a novel technique for sentinel lymph node imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Nov 6. doi: 10.1007/s00259-020-05101-5



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



Pleidooi voor de herintroductie van de acute nucleaire geneeskunde

F. Smit, MD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp

In de beginjaren van de diagnostische nucleaire geneeskunde ontstonden er in korte tijd nieuwe toepassingen die ook oplossingen boden voor acute klinische vraagstukken. Skeletscintigrafie bij osteomyelitis of fracturen zonder dislocatie, longperfusiescintigrafie bij verdenking longembolieën, [^{99m}Tc] Tc-pertechnetaat scintigrafie bij verdenking torsio testis, [^{99m}Tc] Tc DMSA-scan bij verdenking pyelonefritis en nog veel meer (1). Deze inzet van nucleaire geneeskunde was mede mogelijk doordat veel afdelingen een eigen laboratorium met [⁹⁹Mo]Mo/[^{99m}Tc]Tc generator beheerden en daardoor controle hadden over welk onderzoek wanneer kon/moest plaatsvinden. Daarbij waren de onderzoeken nodig omdat er geen goede alternatieven beschikbaar waren (2). Sindsdien is veel veranderd. Na de komst van de echografie, CT en MRI en de technische doorontwikkeling van deze apparatuur zijn vrijwel alle acute nucleair geneeskundige onderzoeken overgenomen door een vorm van radiologische beeldvorming. Door de brede beschikbaarheid van apparatuur en radiologen/laboranten, de lagere kosten en het ontbreken van de complexe logistiek van het bereiden en laten inwerken van radiofarmaca genieten radiologische technieken vaak de voorkeur. Daarbij is niet gezegd dat de radiologische technieken betere resultaten geven: het is vooral makkelijker.

Na het verlies van deze onderzoeken, en daarmee ook het aanzien binnen de ziekenhuisorganisaties, heeft de nucleaire geneeskunde zich sindsdien

gestaag doorontwikkeld. In alle rust en los van deze acute rompslomp. Eerst de komst van de PET-scanner met vooral [¹⁸F]F-FDG, daarna hybride technieken met SPECT/ en PET/CT. De laatste jaren worden in toenemende mate andere PET-tracers zoals [¹⁸F] F-PSMA, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA, [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE, [⁸²Rb], Na[¹⁸F]F en vele anderen geïntroduceerd. In veel situaties hebben deze onderzoeken een duidelijk superieure accuratesse t.o.v. radiologische technieken mede doordat een PET-scan tegenwoordig altijd anatomische informatie toevoegt via de CT-component. Op het gebied van de technologie is een ware revolutie gaande: langzaam maar zeker is door kleine verbeteringen van bijvoorbeeld de lichtdetectie middels digitale detectoren, door snellere reconstructie methodes, door grotere axiale field of views (tot aan total body aan toe) PET een heel andere modaliteit geworden (3). Met zeer lage doses, waardoor bij de meeste tracers patiënten niet meer in een rustkamer hoeven te verblijven, kunnen in korte tijd nauwkeurige scans worden gemaakt, vergezeld van optimale CT-technologie zoals metaal artefact reductie en contrast toediening. Ook is de spatiële resolutie verbeterd en blijkt uit ervaring en wetenschappelijk onderzoek dat er plaats is voor nucleaire geneeskunde buiten de oncologie zoals bij de detectie van spondylodiscitis, endocarditis en systeemziekten. Meerdere ziekenhuizen waar nieuwe tracers zijn geïntroduceerd en/of een nieuwste generatie PET/CT-scanner in gebruik is genomen zien een sterke stijging van het aantal PET/CT onderzoeken:

vooral niet oncologisch en niet [¹⁸F] F-FDG. Er is een trend van substitutie van SPECT voor PET ([⁸²Rb]/NH₃ en Na[¹⁸F]F). Zie artikel elders in dit nummer van Barends et al. (4). Hierdoor dreigen weer tekorten te ontstaan in PET-capaciteit met daarbij een overschot aan SPECT-capaciteit. Sinds 6 jaar is er sprake van een nieuwe opleiding voor radiologen en nucleair geneeskundigen: de CORONA opleiding. Hierdoor heeft iedere nieuwe radioloog meer kennis van de nucleaire geneeskunde en zijn nucleair differentianten inzetbaar als radioloog in de dienst. Al jaren is een groot gedeelte van de laboranten breed opgeleid als MBB-er en daardoor op meerdere modaliteiten en in meerdere vakgebieden inzetbaar.

Maatschappelijk gezien heeft de beeldvormende diagnostiek het echter zwaar. Om de efficiëntie in de gezondheidszorg te vergroten wordt steeds meer gebruik gemaakt van diagnostiek (waaronder beeldvormende). Door het hoofdlijnenakkoord is er weinig ruimte voor toename van de kosten voor diagnostiek. Alles moet uit de lengte of de breedte dus de beste overlevingsstrategie anders dan de kaasschaafmethode is het voorkomen van onnodige diagnostische tussenstappen. Dit is de basis van het "first-time-right" principe. Niet van x-thorax naar CT-thorax met contrast naar [¹⁸F]F-FDG PET/CT struikelen maar bij een duidelijke afwijking op de x-thorax meteen door naar [¹⁸F]F-FDG PET/CT. Dit scheelt tijd en moeite en is daardoor effectiever en op termijn ook financieel efficiënter.

Door al deze ontwikkelingen is een nieuwe situatie ontstaan: de voordelen van de radiologie en de nadelen van de nucleaire geneeskunde in de acute situatie zijn aan het eroderen. In veel ziekenhuizen zijn PET/CT scanners buiten kantooruren beschikbaar. 's Avonds en in het weekend staan deze scanners vaak stil ondanks toenemende wachttijden voor PET-onderzoeken. Er is steeds meer hybride opgeleid personeel waaronder (nucleair) radiologen aanwezig, ook in de dienst. De afdelingen met de nieuwste generatie PET/CT scanners zien een sterke reductie van de kosten per onderzoek door lagere doses radiofarmaca en kortere scantijden.

Het zou dus een logische volgende stap zijn om nucleaire technieken steeds meer buiten kantooruren toe te passen. Gedacht kan worden aan het sneller inzetten van [^{18}F]F-FDG PET/CT bij de verdenking op spondylodiscitis, endocarditis, febris e.c.i., arteriitis temporalis en waarschijnlijk ook andere infectie- en systeemziekten. Belangrijkste belemmerende factor is de beschikbaarheid van tracers. Deze worden vaak niet in eigen beheer gemaakt maar afgenomen van een externe leverancier. Ook zijn er nog onzekere factoren omdat niet duidelijk is of de sensitiviteit van [^{18}F]F-FDG PET/CT voor bijvoorbeeld spondylodiscitis klinisch relevant afneemt bij een onduidelijke patiëntenvorbereiding zoals minder lang nuchter of het niet volgen van een koolhydraat-arm dieet.

Het openhouden van het PET-centrum voor een verdwaalde SEH-patiënt 's avonds of in het weekend is niet rendabel te krijgen. Het verruimen van de openingstijden met een electief programma met ruimte voor spoed lijkt de meest voor de hand liggende oplossing. De meeste weerstand zou overwonnen kunnen worden door gezamenlijk met alle



Figuur 1. Spoedeisende situaties in tijden van Covid-19 in het Alrijne Ziekenhuis te Leiderdorp: een PET/CT is ook een CT!

afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde en met radiologen en nucleair geneeskundigen op te trekken. De markt voor de levering van [^{18}F]F-FDG zou voor leveranciers aantrekkelijker worden als er vaker avond- en weekendprogramma's worden gedraaid.

Bij deze dus een sterk pleidooi voor een terugkeer naar de dagen van weleer maar dan met een moderne draai. Door te innoveren en het overwinnen van de belemmeringen is het mogelijk om de relevantie van de nucleair geneeskundige beeldvorming toe te laten nemen zonder toename van kosten en zonder te concurreren met radiologen, maar juist door samen te werken. Het zal door veel radiologen worden gewaardeerd als ze buiten kantooruren gebruik kunnen maken van de expertise van de nucleair geneeskundige. Daarmee wordt solidariteit getoond en dat versterkt de samenwerking. Een CT-scan kan ook worden beschouwd als een PET/CT scan (figuur 1) waarbij iemand

vergeten is het radiofarmacon toe te dienen. Daarmee worden veel beeldvormende onderzoeken de gezamenlijk verantwoordelijkheid van zowel de radioloog als de nucleair geneeskundige.

fsmit@alrijne.nl ♦

Referenties

1. McGlone BSM, Balan KK. The use of nuclear medicine techniques in the emergency department. *Emerg Med J.* 2001;18:424-9
2. Jain R, Sharma A, Uliel L, Mellnick V, McConathy J. An overview of nuclear medicine studies for urgent and emergent indications. *Semin Roentgenol.* 2014;49:210-24
3. Vaz SC, Oliveira F, Herrmann K, Veit-Haibach P. Nuclear medicine and molecular imaging advances in the 21st century. *Br J Radiol.* 2020;93:20200095
4. Barends JI, van den Burgt A, Six W, et al. Vergelijking van botskans: eerste stap richting transitie van [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HDP SPECT/CT naar Na[^{18}F] PET/CT. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2021;43: 2596-602

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

The screenshot shows the homepage of the journal's website. At the top, there is a search bar with the placeholder text 'Waar bent u naar op zoek?'. Below the search bar is a navigation menu with the following items: UITGAVEN, ABONNEMENT, VACATURES, NIEUWS, AGENDA, OPLEIDINGEN, ADVERTEREN, and REDACTIE. The main content area is divided into two columns. The left column is titled 'Laatste uitgave' and features a featured article for 'Maart 2019' with a 'lees meer' button and a social media icon. Below this are two buttons: 'Abonnement' and 'Inschrijven nieuwsbrief'. The right column is titled 'Uit de oude doos' and contains three news items, each with a small image and a right-pointing arrow. The first news item is 'FOTO ARCHIEF TVNG', the second is 'WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019', and the third is 'NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG'. At the bottom of the news items is a link for 'Meer nieuws >>'. The background of the website features a dark blue and black design with a stylized atomic symbol and various scientific notations like 'VAATCAW', '16-29-59', '695-104', 'VRT', 'Sprit 150', and 'Lit. 90'.

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

De Woldring Prijs Toen en Nu

Oorspronkelijk was de Woldring Prijs een aanmoedigingsprijs die jaarlijks werd uitgereikt aan jonge veelbelovende onderzoekers onder de 30 jaar die op de wetenschappelijke bijeenkomsten van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) de beste voordrachten hielden. Het idee kwam van de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen (CWO), destijds onder voorzitterschap van Bert Piers. De beste presentatie werd uitgekozen door de CWO en voorgesteld aan het bestuur van de NVNG. Tijdens de jaarlijkse Algemene Ledenvergadering van de NVNG werd de eerste auteur ten tonele gevoerd en hem een onderscheiding in de vorm van een certificaat overhandigd. In aansluiting gaf de laureaat een korte samenvatting van zijn/haar onderzoek.

De prijs is genoemd naar Martien Woldring, farmacoloog en een van de eerste hoogleraren Nucleaire Geneeskunde in Nederland. Onder zijn hoede groeide het centraal isotopenlaboratorium, opgericht in

1951, aan de Rijksuniversiteit Groningen tot een toonaangevende afdeling Nucleaire Geneeskunde die ook de basis van het PET centrum zou vormen. Woldring volgde in 1972 prof. Karel Ephraïm op als voorzitter van de NVNG die was opgericht in 1968. De Woldring Prijs is in het leven geroepen nadat Woldring in 1982 als voorzitter was afgetreden.

De Woldring Prijs zou pas in 2009 de huidige vorm krijgen als een jaarlijkse prijs toegekend aan een onderzoeker met het beste proefschrift op het gebied van de Nucleaire Geneeskunde of één van de aanpalende vakgebieden. Sinds de toekenning van de eerste prijs in 2010 wordt de beoordeling en keuze gedaan door een onafhankelijke jury, welke benoemd wordt door de NVNG. Vanaf hetzelfde jaar wordt deze moderne versie van de Woldring Prijs ondersteund door Philips Medical Systems met een bedrag van €7500. Tevens ontvangen de winnaars een kunstwerk van de Woldring Prijs ontworpen door de Eindhovense kunstenaar Will van der Laan.



Vanaf Maqsood Yaqub in 2010 tot en met Arthur Braat in 2020 is de Woldring Prijs toegekend aan 13 onderzoekers, waaronder 6 vrouwen. In 2012 en 2014 is de prijs tegelijkertijd toegekend aan twee onderzoekers.

Kortgeleden is de oproep voor de Woldring Prijs 2021 bekend gemaakt (zie informatie verder in deze rubriek). Onderzoekers die gedurende 2020 aan een Nederlandse universiteit promoveerden op basis van een proefschrift met een substantieel aandeel Nucleaire Geneeskunde in de breedste zin van het woord, komen in aanmerking.

Eregalerij Woldring Prijswinnaars



2010
Dr. Maqsood Yaqub
Proefschrift "Quantification of brain PET tracers" verdedigd op 21 september 2009, Vrije Universiteit Amsterdam.



2011
Dr. Gabie M. de Jong
Proefschrift "Adjuvant radioimmunotherapy in experimental colorectal cancer" verdedigd op 22 oktober 2010, Radboud Universiteit Nijmegen



2012
Dr. Eli Dijkers
Proefschrift
"Development of new radiopharmaceuticals for nuclear imaging in oncology" verdedigd op 28 november 2011, Rijksuniversiteit Groningen.

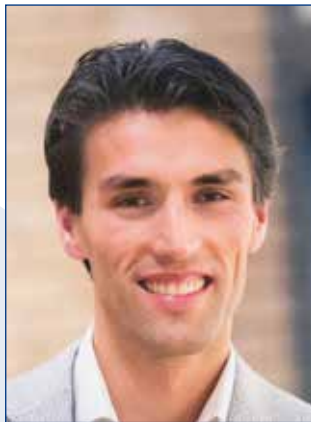


2012
Dr. Thijs Oude Munnink
Proefschrift "PET imaging with Zirconium-89 labelled antibodies to guide cancer therapy" verdedigd op 5 oktober 2011, Rijksuniversiteit Groningen.

2013
Dr. Elsmarieke van de Giessen
Proefschrift
"Neurobiological aspects of obesity: dopamine, serotonin, and imaging" verdedigd op 14 november 2012, Universiteit van Amsterdam.



2014
Dr. Mattijs Elschot
Proefschrift "Quantitative nuclear imaging for dosimetry in radioembolization" verdedigd op 25 juni 2013, Universiteit Utrecht.



2014
Dr. Maarten Smits
Proefschrift "Holmium radioembolization of liver metastases" verdedigd op 18 december 2013, Universiteit Utrecht.



2015
Dr. Linda Heijmen
Proefschrift "Multimodality imaging in colorectal cancer" verdedigd op 1 december 2014, Radboud Universiteit Nijmegen.

2016
Dr. Yoony Y.J. Gent
Proefschrift "Macrophage-targeted PET imaging of Rheumatoid arthritis. Opportunities for early diagnostic and therapy monitoring" verdedigd op 2 november 2015, Vrije Universiteit Amsterdam.



2017
Dr. Nynke van den Berg
Proefschrift "Advancing surgical guidance: from (hybrid) molecule to man and beyond" verdedigd op 10 november 2016, Universiteit Leiden.





2018
Dr. Idris Bahce
Proefschrift "Tumour characterization using radiolabelled anti-cancer drugs in NSCLC patients" verdedigd op 22 mei 2017, Vrije Universiteit Amsterdam.



2019
Dr. Marlène Hekman
Proefschrift "Tumour-targeted imaging of cancer with radiolabelled and fluorescently labelled antibodies" verdedigd op 7 december 2018, Radboud Universiteit Nijmegen.



2020
Dr. Arthur Braat
Proefschrift "Hepatic Radioembolization in Neuroendocrine Neoplasms" verdedigd op 20 september 2019, Universiteit Utrecht.



Woldring Prijs Uitreikingsceremonie door de jaren heen



2010
De eerste winnaar van de moderne Woldring Prijs Maqsood Yaqub (midden) ontvangt de prijs van Berthe van Eck-Smit en Fred Verzijlbergen, tijdens de ceremonie van overhandiging van de prijs tijdens het NVNG symposium op 26 november 2010.

2011

Gabie de Jong ontvangt de Woldring Prijs tijdens het NVNG-symposium op 25 november 2011.



2014

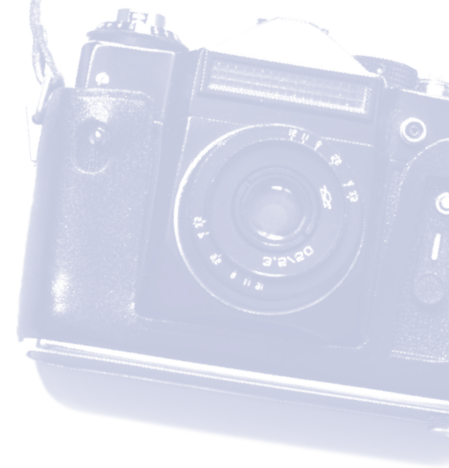
De prijswinnaars Maarten Smits (links) en Mattijs Elschot (rechts) kort na het ontvangen van de Woldring Prijs 2014 tijdens de najaarsvergadering van de NVNG op 21 november 2014.



2017

Een paar uren na haar reis vanaf Stanford, California, waar ze met een postdoc bezig was, ontvangt Nynke van de Berg de Woldring Prijs 2017 van Jeroen van 't Hoenderdaal (Philips), tijdens de najaarsvergadering van de NVNG op 7 december 2017.





2018

Idris Bahce ontvangt de Woldring Prijs 2018 van Jeroen van 't Hoenderdaal (Philips) en Vivian Bongers (voorzitter van de jury) tijdens het lustrumsymposium van de NVNG op 14 december 2018.

De Woldring Prijs 2021

Eind januari dit jaar riep de Woldring Prijscommissie van de NVNG op om proefschriften met een substantieel aandeel Nucleaire Geneeskunde in de breedste zin van het woord in te sturen voor de Woldring Prijs 2021.

Iedereen die in 2020 haar/zijn proefschrift op het gebied van de nucleaire geneeskunde heeft verdedigd aan één van de Nederlandse universiteiten en voldoet aan het reglement van de Woldring Prijs mag het proefschrift in zeventvoud en vóór 1 juli 2021 naar het secretariaat van de NVNG te sturen.

De Woldring Prijs 2021 ter waarde van € 7.500 zal worden overhandigd aan de winnaar, tezamen met een kunstwerk ontworpen door Will van der Laan, tijdens de najaarsbijeenkomst van de NVNG eind 2021. De winnaar wordt ook uitgenodigd om bij de uitreiking van de prijs tijdens de wetenschappelijke najaarsbijeenkomst, gedurende 30 minuten een voordracht te houden over het onderzoek, zoals beschreven in het proefschrift, waarvoor het doctoraat is toegekend.

Voor meer informatie over het reglement van de Woldring Prijs zie: www.nvng.nl/commissies/woldring-prijs.



UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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. N. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
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

Versrijningsdata, jaargang 43

Nummer 2: 23 juni 2021
Nummer 3: 22 september 2021
Nummer 4: 22 december 2021

Aanleveren kopij, jaargang 43

Nummer 2: 1 april 2021
Nummer 3: 1 juli 2021
Nummer 4: 1 oktober 2021

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Cursus- en congresagenda

2021

ICNC-CT 2021 VIRTUAL - The International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT.

9 - 11 May 2021, <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ICNC>

BNMS (British Nuclear Medicine Society) Virtual Spring Meeting 2021

18 - 19 May 2021, <https://www.bnms.org.uk/page/BNMSVirtualSpring1daymeeting2021>

ANZSNM (Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine) 51th Annual Scientific Meeting

21 - 23 May 2021, Live and Local, <https://eventstudio.eventsair.com/anzsnm-2021/>

SNMMI 2021 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging

11 - 15 June, 2021, Virtual Annual Meeting <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=60908>

ESMI 2021, 16th European Molecular Imaging Meeting

24 - 27 August 2021, Göttingen, Germany, <http://www.e-smi.eu/index.php?id=1976>

PILM 2021, 8th International Workshop on PET in Lymphoma and Myeloma

11 - 13 September, 2021, Centre de Congrès Municipal, Menton, France, <https://www.lymphomapet.com>

Total Body PET 2021 Conference

25 - 27 September 2021, McEwan Hall, Edinburgh, Scotland, <https://totalbodypet2021.org/>

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

20 - 23 October, 2021, online congress (might turn into a hybrid event (online & face-to-face combined)), <https://eanm21.eanm.org>

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>

Adreswijzigingen

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

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

Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.

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

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks

aan de abonnementadministratie 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

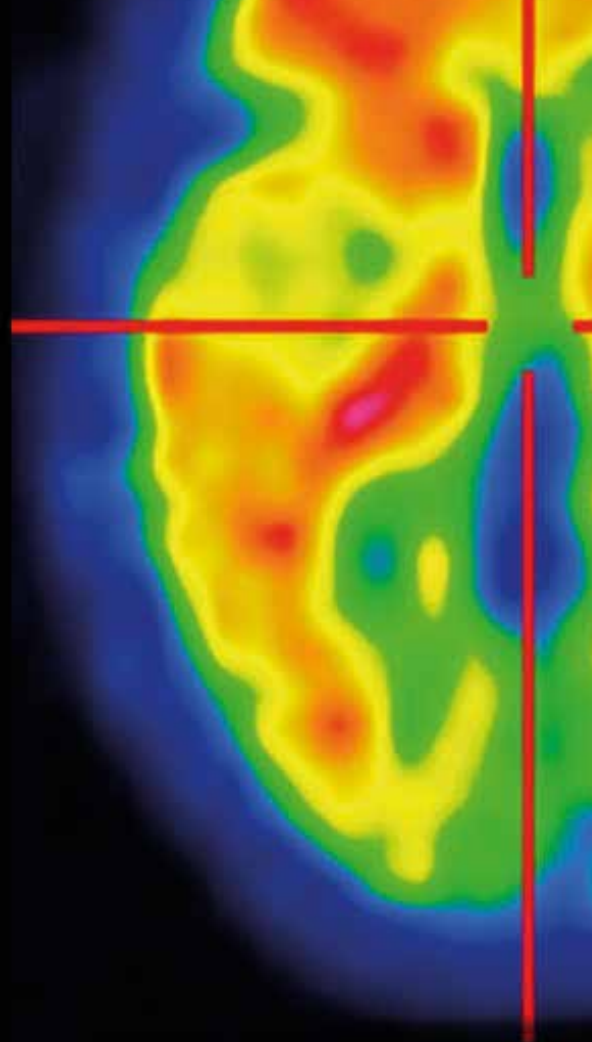
VIZAMYL™ is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour¹

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

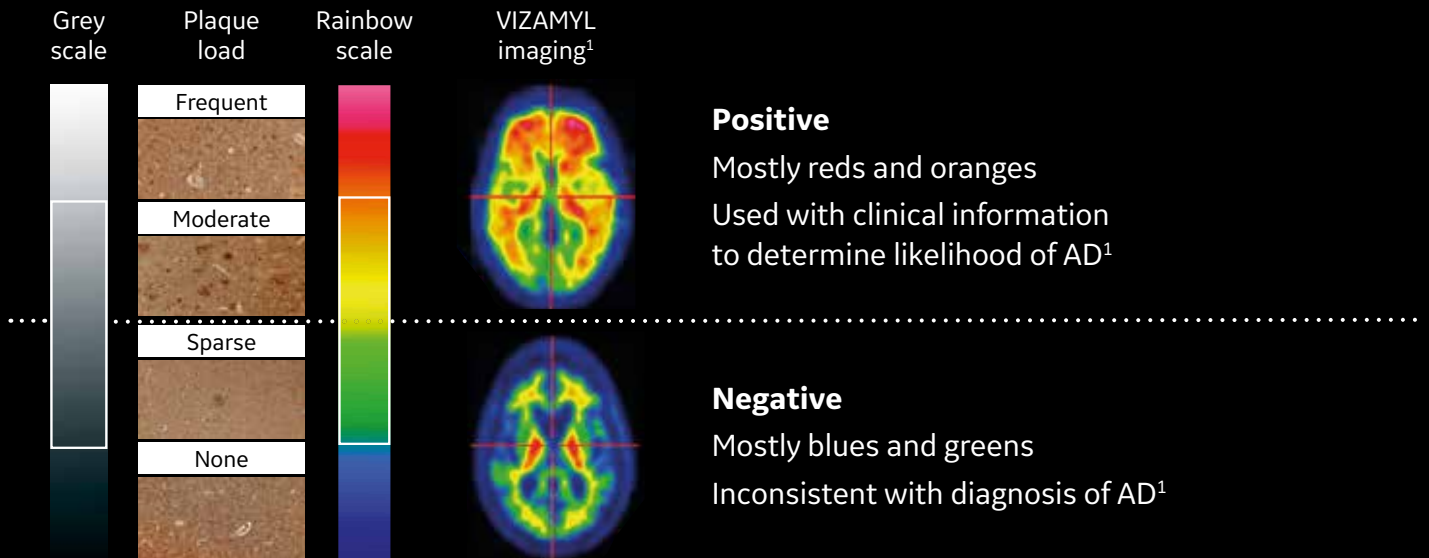
Sensitivity: 91%

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:

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

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

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

