

tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



**THEMANUMMER 2025
BEELDVORMING BIJ INFECTIES**



GE HealthCare

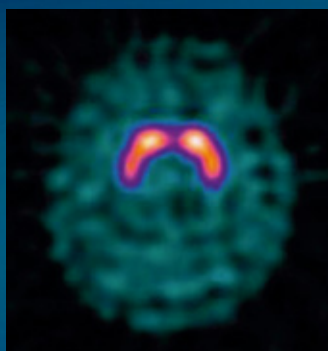
Data-powered detection

For a diagnosis you can count on

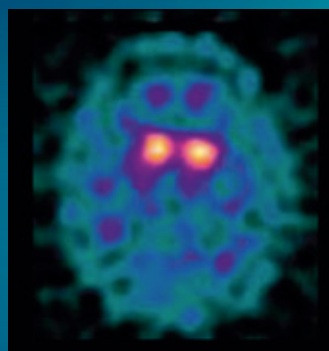
DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

DaTQUANT™
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

Established imaging with DaTSCAN™
Powered by DaTQUANT™



NORMAL SCAN
No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN
Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

Click here to register for access to
our educational webinar platform
<http://bit.ly/4gdloxB>

VERKORTE BIJSLUITER DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

Voor volledige informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

PRESENTATIE Flacon met enkelvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (¹²³I) op referentietijd. **INDICATIES** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** De patiënt dient voor en na het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo vaak mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste 48 uur na het onderzoek om de stralingsblootstelling te verminderen. Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatorische geneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn. Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toegediende activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie. **Interpretatie van DaTSCAN-beelden:** DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag alleen software met CE-markering worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling; - Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces. **INTERACTIES** Joflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, bupropion, cocaïne, codeïne, dexamfetamine, methylfenidaat, modafinil en fentermine. Serotonine-heropname-remmers zoals sertraline kunnen de binding van joflupaan aan de dopamine transporter verhogen of verlagen. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, bupropion, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol and selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden. **BIJWERKINGEN** De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, formicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (ED) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R.). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml) **DATUM** SPC gedateerd 6 mei 2024; verkorte bijsluiter gedateerd 18 juni 2024

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@gehealthcare.com of Tel. (+31) 040 2991000.

© 2025 GE HealthCare.

DaTQUANT and DaTSCAN are trademarks of GE HealthCare.

GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

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

09-2025 JB00481NL/OS THE NETHERLANDS



INHOUD

INTRODUCTIE WERKGROEP

Even voorstellen, themagroep Infectie & Inflammatie

3632

BESCHOUWING

Infectie en inflammatie op [^{18}F]FDG-PET/CT: een beschouwing in beelden

E. Aarntzen, B. Bulten

3633

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Interview met Denise Visser

3636

DIENST IN DE KIJKER

Biomedical Primate Research Centre

3638

ORATIE

Diagnostische en therapeutische uitdagingen bij schimmelinfecties en de rol van innovatieve moleculaire beeldvorming

R. Brüggemann, L. Michon

3644

RICHTLIJNBESPREKING

Handreiking: [^{18}F]FDG-PET/CT bij IC-patiënten

B. van Leer et al.

3650

REVIEW

Tuberculose door de PET-lens: vooruitgang en uitdagingen

J. Kleynhans, W. Storms, T. Ebenhan

3656

INTERVIEW

Treatment and follow-up of vascular graft and endograft infection: Delphi consensus document

3670

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3673

Beeldvorming bij infecties

Voor u ligt het jaarlijkse themanummer van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde, dit jaar verzorgd door de themagroep Infectie & Inflammatie van de NVNG. Het kalenderjaar loopt ten einde, de feestdagen komen eraan en we kruipen weer gezellig bij elkaar. Het is op die momenten, dat het eens te meer duidelijk wordt dat we niet alleen leven. We worden omringd door een rijke samenstelling van micro-organismen, van onszelf en van onze naasten, waarmee we continu in nauw contact staan. Omdat ons afweersysteem met grote precisie en gevoeligheid patrouilleert over de grensvlakken, zoals luchtwegen, maagdarmsstelsel en huid, blijft het meestal bij een gezonde symbiose.

Toch is deze balans delicaat: in dit themanummer behandelen we de rol van nucleaire beeldvorming in verschillende situaties waar dit uit de pas is gaan lopen. Zo leren we uit de inaugurele rede van professor Bruggeman over de steeds veranderende wereld van schimmels, die in toenemende mate onze gezondheid beïnvloeden, en hoe de medische beeldvorming hier een rol in kan nemen. Hoe onze standplaats op de aardbol bepaald welke micro-organismen ons uitdagen, blijkt onder andere uit de niet-evenredige presentatie van mycobacteriële infecties bij immigranten. Collega's van de Katholieke Universiteit Leuven in België en University of Pretoria in Zuid-Afrika beschrijven de huidige stand van zaken rondom het detecteren en volgen van mycobacteriële infecties middels PET/CT.

Daarnaast zijn patiënten met een kwetsbaar afweersysteem verhoogd vatbaar voor infecties en hebben daarbij vaker ondersteuning van vitale orgaanfuncties nodig op de intensive care afdeling (IC). In dit themanummer geven we een praktische handreiking voor het uitvoeren van PET/CT scans bij patiënten die opgenomen zijn op de IC, waarmee we pogen de aarzelingen, die soms bestaan ten aanzien van 'radioactieve patiënten', weg te nemen. Hierbij is er speciale aandacht voor commensale verwekkers, zoals bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*, berucht bij deze kwetsbare populatie.

Een ander uitdagend infectiologisch probleem, betreft de diagnostiek en behandeling van geïnfecteerde vaatprothese materiaal. Bij het ontbreken van voldoende evidence, bestaan er grote regionale variatie binnen Europa. Infectiologe Ilse Kouijzer van het Radboudumc en haar Oostenrijkse collega Barbara Hasse van de Universiteit van Zürich hebben een eerste stap gezet naar harmonisatie van beleid door het uitvoeren van een Delphi procedure. In dit themanummer reflecteren zij op dit proces, naar onze mening is een dergelijke aanpak van meerwaarde voor het inburgeren van nucleaire beeldvorming binnen infectieuze problematiek, waar de 'expert opinion' floreert.

Verder in dit themanummer laten we in de rubrieken 'Dienst in de kijker' en 'Onderzoeker in de kijker' collega's aan het woord die in respectievelijk het primaten onderzoekscentrum in Rijswijk en aan de AmsterdamUMC met behulp van nieuwe tracers aan de meer fundamentele en vroeg-klinische kant van onderzoek werken. Waar muis en mens nogal van elkaar verschillen als het gaat om ons afweersysteem, komen primaten al een stuk dichterbij en hebben zij vaker met dezelfde verwekkers te maken. Dit soort onderzoek is belangrijk voor nu en in de toekomst, zo vertelt Marieke Stammes. Ook zijn we ons na de

feestdagen van 2019 pijnlijk bewust geworden van de impact op onze gezondheid wanneer virussen van dieren naar mensen worden overgedragen. Ruim vijf jaar later ervaren nog veel patiënten klachten na besmetting met het SARS-CoV-2 virus en Denise Visser vertelt hoe ze met nucleaire beeldvorming hoopt een bijdrage te leveren aan het ontrafelen van de onderliggende ziektemechanismen.

Tenslotte is bij de oprichting van de themagroep en haar presentatie op de najaarbijeenkomst 2024 de sterke wens naar voren gekomen om casuïstiek en handvatten ter beoordeling te delen. We sluiten dit themanummer dan ook af met een 'pictorial overview', waarin we voorbeelden en handvatten ter beoordeling van endocarditis en mycobacteriële bespreken. Hiermee komen we wat deze themagroep betreft aan bij wat onze vooruitzichten voor het nieuwe jaar: het onderbrengen van complexe infectiecasuïstiek in een toegankelijk platform, en het samen bespreken in (bijvoorbeeld) regionale bijscholingsavonden, staan hoog op onze agenda.

Dat is voor na de feestdagen, voor nu wensen we u, namens de themagroep, veel leesplezier en een gezond en voorspoedig nieuw jaar! ♦

Erik Aarntzen en **Ben Bulten**



Even voorstellen, themagroep Infectie & Inflammatie

De themagroep Infectie & Inflammatie is opgericht in 2024 en bestaat momenteel uit 5 leden, te weten 3 nucleair geneeskundigen, 1 nucleair radioloog en 1 post-doc onderzoeker met speciale interesse in moleculaire imaging omtrent infectie, inflammatie en immunologie. In December 2024 vond de NVNG Najaarsbijeenkomst plaats met als thema 'Imaging Inflammation'. Hier is de oprichting van de themagroep kenbaar gemaakt en hebben we ons verdiept in een breed scala aan inflammatoire verschijnselen: van betrokken cellulaire mechanismen zoals macrofagenactiviteit en CD8 T-cel gemedieerde immuunrespons

tot meer klinisch toepasbare vraagstukken zoals PET-imaging bij endocarditis en inflammatie van het brein. Middels een enquête onder de deelnemers is destijds geïnventariseerd op welk vlak de toegevoegde waarde van de themagroep het meest werd gewaardeerd. Naar aanleiding hiervan zal de themagroep zich gaan richten op het harmoniseren van protocollen omtrent patiënt voorbereiding en acquisitie maar ook de interpretatie van de scans. We zijn voornemens regionale scholingsavonden te organiseren in de vorm van interactieve casuïstiek besprekingen en zullen richtlijnupdates bijhouden

en samenvatten. Daarnaast onderzoeken we de mogelijkheid een online-access database met 'typische' casuïstiek aan te leggen. We zijn dan ook zeer vereerd invulling te mogen geven aan het huidige themanummer zoals dit nu voor jullie ligt. We hopen jullie belangstelling voor het onderwerp infectie en inflammatie te vergroten en nodigen dan ook eenieder uit die affiniteit heeft met dit thema of hier graag meer expertise in wil opbouwen om toe te treden als lid van de themagroep op het NVNG netwerk. ♦

Momenteel bestaat de Themagroep bestaat uit de volgende leden:

Naam lid	Werkzaam te
Erik Aarntzen (voorzitter)	UMCG, Groningen
Ben Bulten	Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk
Gitta Bleeker	OLVG, Amsterdam
Lianne Sonnemans	Viecuri Medisch Centrum, Venlo
Marieke Stammens	Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk

Infectie en inflammatie op [¹⁸F]FDG-PET/CT: een beschouwing in beelden

E.H.J.G. Aarntzen¹, MD, PhD en B.F. Bulten^{2,3}, MD, PhD

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen;

²Afdeling Medische Beeldvorming, Streektziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk en ³Slingeland ziekenhuis, Doetinchem

Hoewel [¹⁸F]FDG-PET/CT de laatste jaren is uitgegroeid tot een belangrijk diagnosticum in de work-up van patiënten met uiteenlopende infecties en inflammatoire beelden, en de standaardisatie vergenvorderd is voor de acquisitie en uitwerking van de beelden (1), blijkt er in de beoordeling een brede variatie te bestaan. Recent is op instigatie van de NVNG de werkgroep 'Infectie en Inflammatie' opgericht. Op de wetenschappelijke bijeenkomst van de NVNG eind 2024 heeft deze werkgroep gepeild welke wensen en verwachtingen er leven bij de leden van de vakvereniging aangaande dit onderwerp. Eén van de wensen die door de leden werd geuit, was een behoefte aan meer gestructureerde beoordeling en verslaglegging van de [¹⁸F]FDG-PET/CT scans met infectie vraagstelling. Hoewel de indicaties, acquisitie, uitwerking en beoordeling onderhevig zijn aan regionale verschillen op basis van historie, patiëntenpopulatie en gebruikte apparatuur, zijn er ook veel overeenkomsten te vinden in de manier van beoordelen, soms gestaafd door wetenschappelijke onderbouwing. [Deze 'best practices' willen wij middels een aantal casus in deze pictorial overview belichten.](#)

Endocarditis

Hoewel endocarditis inmiddels een standaardindicatie voor [¹⁸F]FDG-PET/CT is geworden, blijft de beoordeling van de aanwezigheid van een endocarditis een uitdaging, waarbij een second opinion zomaar een andere diagnose kan opleveren. Niet in de laatste plaats doordat

de verschijningsvorm van een endocarditis ambigue kan zijn. In de loop van de afgelopen jaren echter, is er werk verricht om de beoordeling te harmoniseren en de interpretatie te

optimaliseren (2,3) Zie tabel 1.

Cardiale sarcoïdose

Pulmonale sarcoïdose is al sinds de beschikbaarheid van de PET-scanner een belangrijke indicatie

Tabel 1.

[¹⁸ F]FDG-PET/CT endocarditis: aandachtspunten voor beoordeling.	
•	Bepaal de voorafkansen (voor deze specifieke patiënt op dit moment)
○	Welke verwekker is gekweekt? (4-6)
○	Wat is de bacteriële load?
▪	Aantal bloedkweken positief
▪	Duur van deze positieve bloedkweken
▪	Aanwezige risicofactoren
-	Gebruik van immuunsuppressiva
-	Diabetes Mellitus, HIV, orgaanfalen, IC-opname
○	Patiëntfactoren en tijdsbeloop
▪	Welke klachten en symptomen zijn er? Hoe is het beloop?
▪	Hoe hoog is het CRP / bestaat er leukocytose?
▪	Wordt er al antibiotica gebruikt en hoe lang?
•	Optimaliseer de beeldvorming
○	Koolhydraatvrij dieet tenminste 24 uur (maar liever 48 uur)
○	Heparine injectie 50 IE/kg
○	Optimalisatie van de acquisitie (bijvoorbeeld extra lang tellen in het thoraxgebied voor optimale statistiek, ECG-getriggerde opnamen indien beschikbaar)
○	Correlatie met alternatieve beeldvorming (transoesofageale echografie of CT-cardio (7), indien beide positief en correlerend, dan nagenoeg bewijzend)
•	Ken de fysiologische patronen van [¹⁸ F]FDG in het myocard (8)
○	Linkerventrikel laterale wand blijft langst zichtbaar
○	Mitraalklep annulus
○	Papillairspiertjes
•	Ken de patiënt-specifieke patronen in geval van hartklep vervanging
○	Type operatie, gebruik adhesiva (vilt, BioGlue, extra hechtingen)(9)
○	Duur sinds (re-)operatie
○	Veranderingen ten opzichte van voorgaande scans
•	Herken secundaire argumenten
○	Intravasculair focus in arteriële systeem: infectieuze trombo-embolische complicaties cerebraal, milt, lever, spieren, nieren
○	Intravasculair focus in pulmonale systeem (pulmonalis homograft): pulmonale strooihaarden
○	(nieuwe) mediastinale lymfadenopathie
○	Aanwezigheid van strooihaarden elders

voor [¹⁸F]FDG-PET/CT. Steeds meer rijst het besef dat dit onderzoek ook uitstekend gebruikt kan worden voor de beoordeling op cardiale sarcoïdose bij patiënten met onbegrepen ritmestoornissen. Sleutel daarbij is een adequate voorbereiding op het onderzoek, waarbij de meest klinieken een koolhydraatvrij dieet van tenminste 24 uur (maar liever nog 48 uur) en heparinetoediening adviseren. Hoe lager de fysiologische uptake van de linkerventrikel, des te betrouwbaarder de uitspraak over eventuele de betrokkenheid van de linkerventrikel. Echter ook voor de beoordeling op cardiale sarcoïdose zijn, los van de voorbereiding, een aantal handvatten voor een systematische beoordeling van de scan in ogenschouw te nemen: zie tabel 2.

Tuberculose

Tuberculose (TB) is al geruime tijd niet meer endemisch in Nederland, maar wereldwijd is het een blijvend grote bedreiging voor de volksgezondheid (10,11). Het is goed om te realiseren dat in grote delen van Oost-Europa (seizoensarbeiders), Midden-Oosten en Noord-Afrika (eerste generatie gastarbeiders), mensen op jonge leeftijd zijn blootgesteld aan *mycobacterium tuberculosis* (12), welke zich, na jaren van latente aanwezigheid, klinisch kan uiten wanneer de gezondheidstoestand veranderd.

Verhoogde FDG-stapeling in (lymfeklier-)lokalisaties met latente TB, kan het ontwikkelen van klinisch-relevante symptomen voorspellen (13); 40% van de patiënten met sputum-negatieve/Quantiferon-positieve latente TB, met verhoogde FDG-stapeling, ontwikkelde tot symptomatisch TB, versus 0/20 patiënten zonder FDG-stapeling. Daarnaast zijn voor specifieke groepen, bijvoorbeeld asielzoekers uit sub-Sahara Afrika, blootstellingen aan zowel tuberculose als HIV meer

Tabel 2.

[¹⁸ F]FDG-PET/CT voor cardiale sarcoïdose: aandachtspunten voor beoordeling.	
•	Bepaal de voorafkansen
○	Nieuwe ritmestoornissen
○	Activiteit van ziekte (ACE, soluble-IL2 receptor, CRP)
○	Epidemiologie (geslacht, leeftijd eerste presentatie)
•	Optimaliseer de beeldvorming
○	Koolhydraatvrij dieet tenminste 24 uur (maar liever 48 uur)
○	Heparine injectie 50 IE/kg
○	Correlatie met andere beeldvorming (MRI-cardio, myocardscintigrafie)
•	Ken de fysiologische patronen van FDG-stapeling in het myocard
○	Linker ventrikel laterale wand blijft langst zichtbaar
○	Mitraalklep annulus
○	Papillairspiertjes
•	Secundaire argumenten
○	Andere betrokken orgaansystemen (lymfklieren, longen, elders)
○	Lokalisatie afwijkingen [¹⁸ F]FDG-PET/CT en ECG correleren

Tabel 3.

[¹⁸ F]FDG-PET/CT voor tuberculose: aandachtspunten voor beoordeling.	
•	Bepaal de voorafkansen
○	Epidemiologie en herkomst
○	Mogelijke expositie op jonge leeftijd
•	Optimaliseer de beeldvorming
○	Correlatie met andere beeldvorming (CT-thorax). N.B. Nagenoeg alle actieve tuberculoselocalisaties zijn FDG-avide (16), maar goede anatomische beoordeling helpt in de verdere differentiatie.
○	Er is geen meerwaarde aangetoond van dual-time point imaging.
•	Beoordeling primaire presentatie
○	Er zijn grofweg twee patronen op [¹⁸ F]FDG-PET/CT van pulmonale tuberculose beschreven (17,18)
▪	Longpatroon: uptake in consolidaties met/zonder cavitatie en met micronoduli; mediastinale en hilaire lymfeklieren weinig vergroot en gering tot matig FDG-avide.
▪	Lymfatisch patroon: mediastinale en hilaire lymfeklieren meer vergroot en meer FDG-avide dan longparenchym. Tevens extrathoracale betrokkenheid (16,19,20)
•	Beoordeling therapierespons
○	Zes maanden na behandeling met tuberculostatika zijn drie patronen te onderscheiden
▪	(Bijna) complete metabole respons.
▪	Verbetering van alle laesies, maar tenminste nog één FDG-avide granuloom.
▪	Nieuwe of toegenomen FDG-avide granulomen. Deze patronen op de [¹⁸ F]FDG PET correleren niet goed met klinische symptomen, sputumkweek resultaten (conversie) en zijn niet afhankelijk van de gevoeligheid voor tuberculostatika. Het zijn dus onafhankelijke indicatoren voor latente tuberculose en voorspellers voor het optreden van een terugkeer van overte tuberculose.
○	Alleen complete metabole respons correleert met langdurige uitkomst (patroon), in de overige twee patronen is de kans op relaps binnen drie maanden verhoogd (21,22)

frequent voorkomend (14). In deze populatie heeft [¹⁸F]FDG-PET/CT een vergelijkbare accuratesse, ondanks de vermeende immuunsuppressieve conditie (15). Zie tabel 3.♦

Referenties

1. Abikhzer, G., et al., EANM/SNMMI guideline/procedure standard for [(18)F]FDG hybrid PET use in infection and inflammation in adults v2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025,52(2):510-38
2. Jimenez-Ballve, A., et al., Assessment of the diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016,43(13):2401-12
3. Gomes, A., et al., Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2017,17(1):e1-e14
4. Holland, T.L., et al., Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016,2:16059
5. Lee, A.S., et al., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018,4:18033
6. Chambers, H.F. and A.S. Bayer, Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med*, 2020,383(6):567-76
7. Saeedan, M.B., et al., Role of Cardiac CT in Infective Endocarditis: Current Evidence, Opportunities, and Challenges. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2021,3(1):e200378
8. Scholtens, A.M., et al., Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in (1)(8)F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med*, 2016,57(4):568-73
9. Roque, A., et al., Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020,21(1):24-33
10. Pai, M., et al., Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016,2:16076
11. Dheda, K., et al., Multidrug-resistant tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2024,10(1):22
12. Shah, M. and S.E. Dorman, Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*, 2021,385(24):2271-80
13. Esmail, H., et al., Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat Med*, 2016,22(10):1090-3
14. Meintjes, G. and G. Maartens, HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2024,391(4):343-55
15. Castaigne, C., et al., Clinical value of FDG-PET/CT for the diagnosis of human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a retrospective study. *Nucl Med Commun*, 2009,30(1):41-7
16. Treglia, G., et al., Is there a role for fluorine 18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients with mycobacteriosis? A systematic review. *J Comput Assist Tomogr*, 2011,35(3):387-93
17. Demura, Y., et al., Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009,36(4):632-9
18. Hahm, C.R., et al., Solitary pulmonary nodules caused by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Lung*, 2010,188(1):25-31
19. Stelzmueller, I., et al., 18F-FDG PET/CT in the Initial Assessment and for Follow-up in Patients With Tuberculosis. *Clin Nucl Med*, 2016,41(4):e187-94
20. Sathekge, M., et al., Impact of FDG PET on the management of TBC treatment. A pilot study. *Nuklearmedizin*, 2010,49(1):35-40
21. Sathekge, M., et al., Use of 18F-FDG PET to predict response to first-line tuberculostatics in HIV-associated tuberculosis. *J Nucl Med*, 2011,52(6):880-5
22. Lawal, I.O., et al., (18)F-FDG PET/CT as a Noninvasive Biomarker for Assessing Adequacy of Treatment and Predicting Relapse in Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis. *J Nucl Med*, 2020,61(3):412-7

Onderzoeker in de kijker

Interview met Denise Visser



Denise Visser, PhD (Velsersbroek, 1994) heeft de bachelor Health & Life Sciences gestudeerd, gevolgd door een Master Neuroscience aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Vervolgens heeft zij binnen het Amsterdam UMC promotieonderzoek gedaan naar dynamische tau-PET bij de ziekte van Alzheimer, waarbij zowel methodologische als klinische vraagstukken centraal stonden. Als post-doctoraal onderzoeker is zij doorgedaan met haar werk rondom PET-beeldvorming, maar nu bij mensen met persisterende post-infectieuze klachten (met name post-covid). Het eerste jaar deed ze dit bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht, en inmiddels zet ze haar onderzoek voort binnen het Amsterdam UMC.

U bent begonnen met onderzoek doen naar de ziekte van Alzheimer (neurodegeneratie), maar u doet nu onderzoek naar post-covid (post-acute infectie syndromen, ofwel PAIS). Hoe is dat zo gekomen?

Tijdens mijn promotieonderzoek naar de ziekte van Alzheimer heb ik ervaring op mogen doen met zowel klinische als methodologische

aspecten van PET. We hebben studies gedaan met dynamische acquisitie, arteriële sampling, met zowel tracers voor het tau-eiwit als het amyloïde-eiwit. Hoewel deze tracers, naast [¹⁸F]FDG, het meest gebruikt werden binnen het Alzheimer onderzoek, kwam in die periode ook de rol van neuroinflammatie bij neurodegeneratie steeds vaker ter sprake. Het leek mij dan ook waardevol om ervaring op te doen met PET-tracers voor het meten van (neuro)inflammatie. Dit ging binnen de kaders van mijn promotieonderzoek helaas niet meer lukken, maar er deed zich aan het eind van mijn promotieperiode een andere unieke situatie voor. In die periode kwamen we namelijk in de Coronapandemie terecht en tegen het einde van mijn traject werd duidelijk dat niet iedereen die COVID-19 overleefde ook volledig herstelde. Al snel werd neuroinflammatie gezien als een mogelijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme voor deze persisterende klachten na COVID-19, ook wel post-covid genoemd. Daarop werd binnen de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde een onderzoek gestart waarin er met [¹⁸F]DPA-714 PET onderzoek gedaan werd naar de rol van neuroinflammatie bij post-covid. Gezien mijn bekende wens meer te leren over - en ervaring op te doen met - PET-tracers voor neuroinflammatie, heb ik de kans mogen grijpen hier een grote rol in te spelen. Eenmaal bezig met het onderzoek, raakte ik geïntrigeerd door het ziektebeeld en heb ik ervoor gekozen hier onderzoek naar te blijven doen. Inmiddels ben ik daarom ook blij onderdeel uit te mogen maken van het Post-COVID Netwerk

Nederland (PCNN, ZonMw) en verschillende PAIS-gefocuste consortia (waaronder die van Stichting Long Covid).

U hebt (neuro)inflammatie bij post-covid onderzocht met behulp van dynamische total-body [¹⁸F]DPA-714 PET met arteriële sampling. Waarom hebben jullie daarvoor gekozen?

Een belangrijke reden hiervoor was dat de kennis over post-covid zeer beperkt was. Ook was er nog niet of nauwelijks (imaging) data van deze patiënten. Door het gebrek aan kennis over de mogelijke pathofysiologische mechanismen en de betrokken systemen wilden we met zo hoog mogelijke nauwkeurigheid meten. We hebben daarom gekozen voor dynamische acquisitie met arteriële sampling. Daarnaast wilden we tijdens deze dynamische acquisitie zoveel mogelijk van het lichaam in beeld brengen en dat werd mogelijk door de introductie van de total-body PET/CT scanner, die ten tijde van de start van ons onderzoek in het Amsterdam UMC werd geïntroduceerd. Door op deze wijze ons onderzoek uit te voeren waren we in staat een grote hoeveelheid betrouwbare kwantitatieve data te genereren over ontstekingsprocessen in de hersenen en in andere systemen in het lichaam. Hiermee hebben we veel kennis opgedaan over het ziektebeeld.

Wat was of is uw grootste uitdaging in dit project?

Zoals men zich wellicht kan voorstellen was de praktische uitvoer van de dynamische total-body [¹⁸F]DPA-714 met arteriële sampling soms best uitdagend. Alles moet - zoals bij vrijwel alle scans binnen de

nucleaire geneeskunde - op het juiste moment samen komen en dat gaat niet altijd zoals je het van tevoren plant. Zo hebben we bijvoorbeeld te maken gehad met technische tegenslagen (van onder andere de PET/CT scanner en de continue bloedsampler), problematiek rondom de tracerproductie, maar ook moeilijkheden bij het prikken van de arteriële lijn. Desondanks is de studie, mede door de flexibiliteit, het doorzettingsvermogen en de wilskracht van alle betrokkenen, met meer dan vijftig scans één van de grootste in zijn soort. Dit is dan ook iets waar ik ontzettend trots op en dankbaar voor ben.

Jullie hebben verhoogde neuroinflammatoire activiteit gevonden in een deel van de post-covidpatiënten in het onderzoek. Doen jullie hier nog verder onderzoek naar?

Ons artikel met de hoofdbevindingen van het onderzoek is inmiddels gepubliceerd in The Journal of Nuclear Medicine en daarin laten we zien dat een deel van de post-covid patiënten een verhoogde tracerbinding in de hersenen heeft op de [¹⁸F]DPA-714 PET scan. Hoewel dit enerzijds duidelijkheid verschaft over de aanwezigheid van ontstekingsactiviteit bij post-covid, levert het ook heel veel vragen op. Zo is het lastig te bepalen wat de klinische relevantie van deze verhoogde ontstekingsactiviteit in de hersenen is, gezien we geen duidelijk verband hebben gevonden met de ernst van de klachten. Wel duiden onze bevindingen op immunologische ontregeling in de hersenen van een deel van de patiënten. Dit is niet onbelangrijk, want we weten uit andere ziektebeelden dat ontstekingsactiviteit in de hersenen (zeker wanneer dit chronisch is), verband kan houden met neurodegeneratie. Of dit verband ook relevant is voor post-

covid is nog niet duidelijk. Om hier meer inzicht in te krijgen en de lange(re) termijn effecten van persisterende klachten na COVID-19 op onder andere de hersenen beter in kaart te brengen, werk ik op dit moment aan vervolgonderzoek. In dit vervolgonderzoek gaan we met een multidisciplinair team van onderzoekers de deelnemers van de [¹⁸F]DPA-714 PET studie nogmaals meten en in beeld brengen. Ditmaal zullen wij vanuit de beeldvorming dit onder andere doen met dynamische total-body [¹⁸F]FDG PET.

Met welk project(en) bent u nu ook bezig?

Een ander project waar ik momenteel aan werk, is er één waarin we gaan proberen met dynamische total-body amyloid-PET microstolsels in beeld te brengen bij mensen met post-covid. Eerder onderzoek met spierbiopten heeft namelijk aangetoond dat deze patiënten microstolsels met amyloïde eiwitten in het spierweefsel kunnen hebben. Of deze stolsels zich ook in andere organen of weefsels bevinden, en of er een verband is met het type klachten dat mensen ervaren, is nog niet duidelijk. Het zou mooi zijn als we door het toepassen van PET hier meer inzicht in krijgen.

Hoe ziet u de rol van de nucleaire geneeskunde binnen het onderzoek naar PAIS?

Persoonlijk denk ik dat de nucleaire geneeskunde - en specifiek de beeldvorming middels PET - een hele belangrijke rol speelt binnen het onderzoek naar post-acute infectie syndromen zoals post-covid. Het onderzoek naar post-covid en andere PAIS is in volle gang en nieuwe aanknopingspunten in het kader van de pathofysiologie verschijnen in hoog tempo. Doordat er met PET ongelooflijk veel verschillende processen in het lichaam in beeld gebracht kunnen worden, maakt dit het mogelijk veel van deze nieuwe

aanknopingspunten verder uit te diepen en op te volgen. Daarnaast wordt steeds duidelijker, dat aan dergelijke ziektebeelden multisysteem problematiek onderliggend is. Met PET kunnen verschillende systemen tegelijk in beeld worden gebracht. Beeldvorming met PET heeft daarom mijns inziens veel meerwaarde binnen onderzoek naar PAIS, maar heeft zeker ook potentie een rol te gaan spelen in de kliniek (bijvoorbeeld in diagnose, prognose of monitoring), wanneer meer kennis over het ziektebeeld is opgedaan.

Slotvraag: Wat hoopt u de komende vijf jaar te bereiken?

Ik hoop met ons PET onderzoek een steentje te kunnen bijdragen aan de complexe zoektocht naar biomarkers voor post-covid en andere PAIS. Door meer inzicht te kunnen geven in de pathofysiologie kunnen we hopelijk bijdragen aan de ontwikkeling van adequate diagnosestelling en effectieve, gepersonaliseerde, behandeling van deze patiënten. ♦

Biomedical Primate Research Centre

De stichting Biomedical Primate Research Centre (BPRC) is een wetenschappelijk instituut in Rijswijk dat biomedisch onderzoek doet naar levensbedreigende en ernstige ziektes. Denk hierbij aan influenza, COVID-19 (inclusief long COVID), malaria, tuberculose, en aan verouderingsziektes, zoals M. Parkinson en M. Alzheimer. BPRC heeft unieke expertise in onderzoek met innovatief onderzoek in het laboratorium (*in vitro/ex vivo*) in combinatie met *in vivo* onderzoek in niet-humane primaten modellen. Niet-humane primaten worden gebruikt als diermodel voor de mens omdat ze fysiologisch en immunologisch goed vergelijkbaar zijn en omdat ze gevoelig zijn voor een aantal ziektes waar de mens ook gevoelig voor is. Niet-humane primaten, zoals resusapen (*Macaca mulatta*) en Java apen (*Macaca fascicularis*), delen ongeveer 93% van hun DNA met de mens en vertonen een hoge immunologische overeenkomst (>90% homologie in immuungerelateerde genen). Functioneel zijn de immuunresponsen zeer vergelijkbaar, inclusief T- en B-celactivatie, cytokineprofielen en ontstekings-routes.

Het BPRC is één van de grootste

primatenonderzoekscentra in Europa en huisvest momenteel ongeveer duizend dieren en 110 werknemers.

Op dit moment zijn er twee soorten niet-humane primaten aanwezig op het BPRC; resus makaken en Java makaken. Tot 2002 werden er ook chimpansees gebruikt voor biomedisch onderzoek maar na een besluit van de Nederlandse overheid werd het gebruik van deze dieren in experimenten verboden. Deze kolonie is daarom na 2002 afgebouwd en de chimpansees zijn overgebracht naar opvangcentra en dierentuinen. Naast het onderzoek met niet-humane primaten richt het BPRC zich ook op de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven.

Geschiedenis

In 1960 werd het TNO primatencentrum opgericht in Rijswijk als een lokale onderzoeksfaciliteit voor niet-humane primaten binnen de Nederlandse organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO).

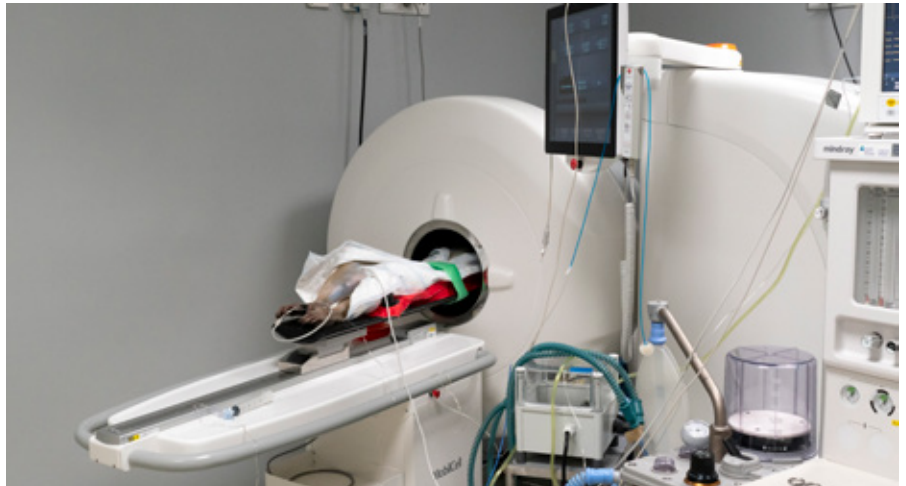
Radioactieve straling maakte al in de beginjaren onderdeel uit van het onderzoeksprogramma van het

TNO- primatencentrum. Tijdens de koude oorlog was men in de ban van atoomwapens en de impact van de straling die daarbij vrij zou kunnen komen. Onderzoek op de niet-humanen toonde aan dat dit vooral impact heeft op de cellen van het immuunsysteem, die aanwezig zijn in het beenmerg en het bloed. Daarna bleek dat bestraling kon worden ingezet om snel delende kankercellen te doden. In Rijswijk is met deze kennis vervolgens een groot aantal stappen gezet die de introductie van veilige beenmerg-transplantatieprotocollen in het ziekenhuis mogelijk hebben gemaakt. Illustere namen die hierin een sleutelrol hebben gespeeld zijn prof. dr. Jon van Rood, prof. dr. Jaak Vossen en prof. dr. Dick van Bekkum, die betrokken waren bij de eerste succesvolle beenmergtransplantatie in Europa. Het primatencentrum leverde daarmee een essentiële bijdrage aan de ontwikkeling van de transplantatie-immunologie en het voorkomen van graft-versus-hostziekte. In december 1994 werd het TNO-primatencentrum verzelfstandigd tot een non-profit onderzoeksinstituut: het BPRC met als focus biomedisch onderzoek naar ernstige en levensbedreigende ziekten bij de mens.



Dankzij een substantiële investering van het ministerie van OCW in 2001 kon het BPRC volledig eigen fokkolonies opzetten en de huisvesting en het welzijn van de dieren aanzienlijk verbeteren, waardoor het niveau internationaal toonaangevend werd.

Tegenwoordig behoort het BPRC tot de wereldwijd leidende primatencentra op het gebied van dierenwelzijn en speelt het een belangrijke rol in onderzoek dat bijdraagt aan de gezondheid van de mens.



Medische beeldvorming binnen het BPRC

Sinds 2016 heeft het BPRC de beschikking over een PET/CT (LFER, Mediso) met een gantry opening van 26 cm. Deze is met behulp van de Bill & Melinda Gates Foundations aangeschaft voor het tuberculose onderzoek. Inmiddels wordt hij echter veel breder gebruikt voor zowel CTs als PET/CTs van het hele lichaam met vele verschillende radioactieve tracers, variërend van stoffen gelabeld met F-18 als ook C-11, Cu-64 en Zr-89 (1-5). Naast [^{18}F]FDG, wordt gebruik gemaakt van [^{18}F]F-DPA714 (6-7) voor de activatie van monocyt en macrofagen maar ook hele specifieke tracers gericht tegen bijvoorbeeld het Spike-eiwit van SARS-CoV-2 (1) of de vesicular acetylcholine transporter in het brein ([^{18}F]FEOBV) (2). De productie

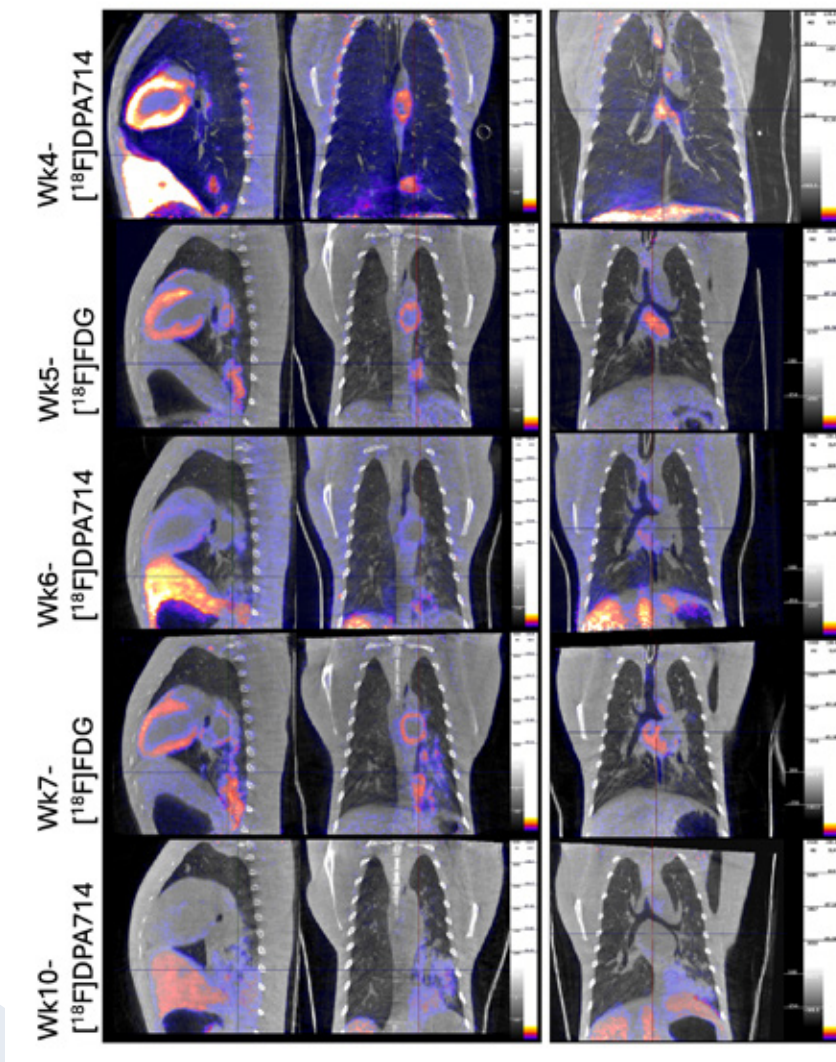
en levering van deze tracers vindt plaats in zowel nationale samenwerkingen met het Tracer Center Amsterdam en UMCG, alsook internationale samenwerkingen met de Universiteit van Tübingen in Duitsland.

Overeenkomsten & verschillen voor het scannen van niet-humane primaten versus mens

Niet-humane primaten worden gebruikt als diemodel voor de mens omdat ze fysiologisch en immunologisch goed vergelijkbaar zijn. Het scannen van niet-humane primaten in de PET/CT vertoont veel overeenkomsten met de mens, maar ook enkele verschillen. De incubatietijd en scantijd van de dieren is eigenlijk altijd hetzelfde omdat de gemiddelde hartslag, het metabolisme

en de verhoudingen in het lichaam gelijk zijn aan de mens. Voor een scan is het belangrijk dat zowel mens als dier stilligt in de scanner. De dieren kunnen goed getraind worden, maar stil blijven liggen in de scanner doen ze niet uit zichzelf. Daarom zijn ze in de scanner altijd onder narcose. Vanwege de narcose wordt er niet alleen bij de [^{18}F]FDG-PET/CT scans, maar ook bij de andere tracers voor gezorgd dat de dieren nuchter zijn, in principe vanaf de avond ervoor. Wanneer ze pas 's middags gescand worden, krijgen ze een licht ontbijtje. Vanwege de narcose, moeten er na afloop van de scan ongeveer een uurtje gewacht worden totdat de dieren weer goed wakker zijn. Vooral aan het einde van de middag is dit belangrijk. De dieren zitten namelijk altijd tenminste





Figuur 1. Overzicht van zowel de afwijkingen in de longen als de lymfeklieren op PET/CT met [^{18}F]FDG en [^{18}F]DPA714 (TSPO) in de tijd. De linker- en middelste kolom tonen gekoppelde beelden: het kruis in het midden van de beelden verwijst naar exact dezelfde locatie, met dezelfde weergave van het sagittale en coronale vlak in de tijd. De rechterkolom visualiseert de centrale coronale doorsnede doorheen de verschillende scans. De groene en witte gestippelde cirkels geven dezelfde afwijking weer in de tijd: de groene cirkels markeren de afwijkingen in de longen, die in alle richtingen uitbreiden over de tijd; de witte cirkel toont een lymfeklier die geleidelijk een necrotische kern ontwikkelt, zichtbaar als het ontbreken van signaal in het centrum van de lymfeklier. Deze ontwikkeling van necrose is niet zichtbaar in de afwijkingen in de longen. De gele cirkels geven andere lymfeklieren weer, dan degene die met de witte cirkel is aangeduid.

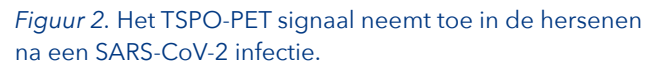
Komt uit Stammes MA, Vierboom MPM, Sombroek CC, Bakker J, Meijer L, Vervenne RAW, Hofman SO, Nutma E, Kondova I, Windhorst AD, Langermans JAM, Verreck FAW. Comparative Study of [^{18}F]DPA714 and [^{18}F]FDG PET Tracers in an Experimental Model of Pulmonary Tuberculosis. *Mol Imaging Biol.* 2025 Oct 21. doi: 10.1007/s11307-025-02057-6. Epub ahead of print. PMID: 41120776.

met zijn tweeën in een kooi en zijn gewend om samen te slapen. Alleen slapen is ongerief, ze kunnen echter niet bij elkaar gelaten worden wanneer beide dieren niet goed wakker zijn.

Ook bij de niet-humane primaten is op [^{18}F]FDG-PET/CT scans te zien wanneer ze het koud hebben gehad tijdens de incubatieperiode van de tracer (bruin vet activatie) en wanneer ze de dag ervoor fanatiek bezig zijn geweest in hun kooi (meer opname in de spiergroepen van de armen). Een ander belangrijk verschil met scans die bij mensen worden gemaakt, is dat bij niet-humane primaten aan het begin van elke studie standaard een uitgangsscan wordt gemaakt. Hierdoor kan het dier als zijn eigen controle dienen. Bovendien kan, in tegenstelling tot bij patiënten, de ontwikkeling van de ziekte bij niet-humane primaten vanaf het allereerste begin in de tijd gevolgd worden. Voor veel patiënten is het te belastend om in korte tijd meerdere scans te ondergaan. Dit komt niet zozeer door de scans zelf, maar vooral door de logistieke belasting die ermee gepaard gaat. Ook voor de dieren is het maken van scans een belasting, maar hierbij wordt het mogelijke ongerief steeds zorgvuldig afgewogen tegen de wetenschappelijke waarde van het onderzoek. De dieren worden bovendien nauwlettend in de gaten gehouden, zodat er direct ingegrepen kan worden als dat nodig is. Door deze werkwijze kan onderzoek in niet-humane primaten een waardevolle en complementaire aanvulling vormen op onderzoek bij mensen.

Samenwerkingen

Vanwege zowel de translationele waarde en de complementariteit met onderzoek bij de mens zijn er samenwerkingen op verschillende fronten. Zo loopt er, zoals eerder genoemd, onderzoek naar tuberculose in samenwerking met internationale consortia. Vorig jaar werd een prestigieuze ERC-subsidie toegekend



De SUV_{mean} van de gehele hersenen (B; $r = 0.905$, $p = 0.005$), hippocampus (C; $r = 0.833$, $p = 0.015$) en pons (D; $r = 0.881$, $p = 0.007$) van alle vier de dieren tijdens de infectie, met een piek op dag 30. De symbolen vertegenwoordigen de verschillende dieren en elk afzonderlijk symbool is de SUV_{mean} die 20-30 minuten na injectie van het TSPO-PET is verkregen. **R is de Spearman-correlatiecoëfficiënt (B-D).** De hippocampus en pons worden op dag 30 post-infectie in een coronale weergave getoond. Deze ROIs zijn aangeduid met witte gestippelde kaders om het verhoogde TSPO-PET-sigitaal op dit tijdstip in deze hersengebieden te tonen (**E**).

Komt uit Nieuwland JM, Nutma E, Philippens IHCHM, Böszörményi KP, Remarque EJ, Bakker J, Meijer L, Woerdman N, Fagrouch ZC, Verstrepen BE, Langermans JAM, Verschoor EJ, Windhorst AD, Bontrop RE, de Vries HE, Stammes MA, Middeldorp J. Longitudinal positron emission tomography and postmortem analysis reveals widespread neuroinflammation in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *J Neuroinflammation*. 2023 Jul 29;20(1):179. doi: 10.1186/s12974-023-02857-z. PMID: 37516868; PMCID: PMC10387202.

BPRC een rol waarbij wordt samenwerkt met verschillende centra binnen Nederland. Daarbij worden in zowel mens als dier precies dezelfde PET/CTs uitgevoerd, een unieke kans om de resultaten te vergelijken en zo nieuwe inzichten te verkrijgen.

De komende jaren is het de bedoeling om met behulp van radiomics nog meer informatie uit de scans te halen. Zo kunnen details die met het blote oog niet zichtbaar zijn toch waardevolle extra inzichten opleveren. Daarnaast

wordt verwacht dat niet alleen het onderzoek met niet-humane primaten complementair is aan onderzoek bij mensen, maar dat het combineren van meerdere tracers binnen één dier op verschillende tijdstippen eveneens complementaire informatie kan geven. Welke tracers hiervoor uiteindelijk het meest geschikt blijken, zal de toekomst uitwijzen. Maar kijkend naar tracers die op dit moment in grote mate getest worden in klinische trials is de kans groot dat ook wij gebruik gaan maken van tracers gericht tegen zowel B-cellen als T-cellen. Daaraan gelinkt is dan een tracer gericht tegen granzyme B waardoor we met het gebruik maken van longitudinale scans niet alleen de aanwezigheid van T-cellen in kaart kunnen brengen maar ook hun activiteit. Verder is het dan ook interessant om gebruik te maken van een tracer gericht tegen PD-L1/ PD-1 of LAG-3 zodat in combinatie met de boven genoemde targets er zowel gekeken kan worden naar infiltratie en activatie van immuun cellen maar ook naar suppressie van het immuunsysteem. Op deze manier kan de pathofysiologie van een infectie of vaccinatie nog beter in kaart gebracht worden zodat deze verder geoptimaliseerd kunnen worden voor de mens. ♦

[⁸⁹Zr]anti-SARS-CoV-2-spike nanobody



Figuur 3. Gecombineerde Maximum intensiteit projecties van drie FOVs (brein, thorax en abdomen), 1 uur en 24 uur post injectie.

Komt uit Koopman G, Verhoeven T, Mooij P, Acar RF, Harmand T, Flanagan L, Bakker J, Böszörményi KP, Bontrop RE, Langermans JAM, Ploegh HL, Verschoor EJ, Vugts DJ, Pishesha N, Stammes MA. Imaging the immune sequelae of infection with SARS-CoV-2 in nonhuman primates by using two nanobody PET-tracers. *J Med Virol.* 2024 Oct;96(10):e29956. doi: 10.1002/jmv.29956. PMID: 39400953.

Referenties

1. Koopman G, Verhoeven T, Mooij P, et al. (2024) Imaging the immune sequelae of infection with SARS-CoV-2 in nonhuman primates by using two nanobody PET-tracers. *J Med Virol* 96:e29956
2. Nazmuddin M, Stammes MA, Klink PC, et al. (2025) Stereotactic lesioning of cholinergic cells by injection of ME20.4 Saporin in the nucleus basalis of Meynert in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neuropathol Exp Neurol*
3. Philippens I, Boszormenyi KP, Wubben JAM, et al. (2022) Brain Inflammation and Intracellular alpha-Synuclein Aggregates in Macaques after SARS-CoV-2 Infection. *Viruses* 14
4. Stammes MA, Koopman G, Wagner TR, et al. (2025) Noninvasive Monitoring of Inflammatory Processes by Myeloid Cell-Directed PET Tracers in an Experimental Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Model. *J Nucl Med*
5. Vierboom MPM, Chenine AL, Darrah PA, et al. (2020) Evaluation of heterologous prime-boost vaccination strategies using chimpanzee adenovirus and modified vaccinia virus for TB subunit vaccination in rhesus macaques. *NPJ Vaccines* 5:39
6. Meijer L, Boszormenyi KP, Bakker J, et al. (2022) Novel application of [(18)F]DPA714 for visualizing the pulmonary inflammation process of SARS-CoV-2-infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Nucl Med Biol* 112-113:1-8
7. Nieuwland JM, Nutma E, Philippens I, et al. (2023) Longitudinal positron emission tomography and postmortem analysis reveals widespread neuroinflammation in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *J Neuroinflammation* 20:179

The AI-Powered Assistant for Whole Body Automated PSMA Quantification and Standardised Reporting¹

- **Quantitative**
Assess all your patients' whole body PSMA PET/CT scans¹
- **Reproducible**
Create robust reports of patients' initial and follow-up scans¹
- **Standardised**
A single, comprehensive and standardised report¹



PYLCLARI AI® is a web application that performs automatic segmentation and quantification of PSMA PET/CT images.¹

1. EXINI Diagnostics AB. PYLCLARI AI Instructions for Use v2.3. 2023.

CE
0123

Source of image: Patient data from the PYTHON study.



Want to try PYLCLARI AI® today?
Contact us for more information:
info@pylclari-ai.com

Diagnostische en therapeutische uitdagingen bij schimmelinfecties en de rol van innovatieve moleculaire beeldvorming

Roger J. Brüggemann, PharmD, PhD^{1,2} en Laura Michon, MD^{2,3}

¹Department of Pharmacy, Pharmacology and Toxicology, Radboud university medical center Nijmegen, ²Radboudumc-CWZ Center of Expertise in Mycology, ³Department of Pulmonology, Radboud university medical center Nijmegen

Abstract

Invasieve schimmelinfecties vormen een groeiende wereldwijde gezondheidsuitdaging, waarbij *Aspergillus*-soorten tot de klinisch meest relevante pathogenen behoren. Ondanks verbeteringen in de behandeling blijft het diagnosticeren van door *Aspergillus* veroorzaakte ziekten moeilijk vanwege heterogene immuunresponsen van de gastheer, overlappende radiologische patronen en de beperkte prestaties van conventionele mycologische testen.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het spectrum van schimmelinfecties en in het bijzonder *Aspergillus*, bij diverse gastheercondities en de inherente diagnostische uitdagingen. Vervolgens wordt een schets gepresenteerd van nieuwe benaderingen in moleculaire beeldvorming die kunnen bijdragen aan een betere detectie van pulmonale aspergillose, met behulp van siderofoor-gebaseerde PET-beeldvorming met [⁶⁸Ga]Ga-DFO-B.

Parallel hieraan worden therapeutische uitdagingen en opkomende strategieën om de toediening van

antischimmelmiddelen te optimaliseren besproken. Ook hier is mogelijk een rol weggelegd voor moleculaire beeldvorming. Om kennislacunes rond optimale dosering en penetratie op de infectielocatie voor vernevelde AmBisome te onderzoeken, zal een open-label studie de pulmonale depositie van vernevelde, met Technetium-99m gelabelde AmBisome bij patiënten met CPA worden gepresenteerd. Vanuit een interdisciplinair en translationeel perspectief worden deze twee nieuwe beeldvormende technieken gezien als complementair aan het bestaande diagnostische arsenaal. Door met een niet-invasieve en kwantitatieve techniek zowel ziekteactiviteit als geneesmiddeldistributie beter te lokaliseren in het pulmonale systeem, wordt het mogelijk om intra- en interpatiënt variatie mee te nemen in patiënt management. Dit biedt nieuwe kansen om de precisiediagnose en behandeling van schimmelziekten bij kwetsbare patiëntpopulaties te verbeteren.

Invasieve schimmelinfecties (IFIs) blijven een aanzienlijke, maar veelal onderbelichte oorzaak van morbiditeit en mortaliteit wereldwijd (1). Huidige wereldwijde schattingen

suggereren dat schimmelziekten jaarlijks leiden tot meer dan 1,6 miljoen sterfgevallen, een cijfer vergelijkbaar met de mortaliteitslast van tuberculose. In 2022 leidde toenemende bezorgdheid over schimmelinfecties en antischimmelresistentie ertoe dat de Wereldgezondheidsorganisatie haar eerste lijst van prioritaire schimmelpathogenen publiceerde, waarbij *Aspergillus* en *Candida* werden geïdentificeerd als de meest kritieke bedreigingen voor de mondiale gezondheid (2,3). Deze zorgen ontstaan te midden van snelle milieuveranderingen, een groeiende populatie van kwetsbare patiënten en de opkomst van nieuwe schimmelsoorten die mensen infecteren (4-6).

Onder de schimmelpathogenen valt *Aspergillus fumigatus* op door zijn vermogen om een breed scala aan longziekten te veroorzaken, elk met specifieke interacties tussen gastheer en pathogeen. Conventionele beeldvorming is onmisbaar, maar wordt beperkt door het niet-specifieke karakter van veel radiologische patronen. Bovendien tonen de huidige mycologische testen, zoals galactomannan, vaak een verminderde sensitiviteit of specificiteit bij bepaalde patiëntengroepen, zoals patiënten met chronische pulmonaire aspergillose (CPA) of immuungecompromitteerde patiënten, wat hun betrouwbaarheid voor een juiste diagnose ondermijnt. Om in een vroeg-klinisch stadium een accuraat en gepersonaliseerd

behandelplan te kunnen maken, is er grote behoefte aan pathogeengerichte diagnostische modaliteiten die actieve infecties met hoge specificiteit kunnen visualiseren.

Een translationele en interdisciplinaire aanpak die farmacologie, immunologie, mycologie, radiologie en nucleaire geneeskunde integreert, is hier essentieel. In het Radboudumc richt het onderzoek bij schimmels zich op het verbeteren van diagnostische nauwkeurigheid, het identificeren van gastheerfactoren die vatbaarheid beïnvloeden, het stimuleren van innovatie in therapieën en het coördineren van mondiale inspanningen om schimmelziekten te begrijpen en te beheersen.

Spectrum van *Aspergillus*-schimmelinfecties

De klinische presentatie van een *Aspergillus*-infectie varieert sterk en wordt grotendeels bepaald door de structurele integriteit van de long en de immunologische status van de gastheer. Bij personen met een behouden systemische immuniteit maar een afwijkende longstructuur - zoals bij chronische obstructieve longziekte, genezen tuberculose of cystische fibrose - kan *A. fumigatus* bestaande longholtes en luchtwegen koloniseren. Dit kan leiden tot de vorming van een aspergilloom of chronische pulmonale aspergillose (CPA), aandoeningen die worden gekenmerkt door hoesten, gewichtsverlies, hemoptoë en progressieve parenchymale destructie (7,8). Radiologisch manifesteert CPA zich als intracavitaire massa's, pleurale verdikking, fibrose of chronische cavitaire laesies. Diagnostische bevestiging vereist integratie van beeldvorming, serologie, kweek inclusief *Aspergillus*-specifieke IgG-antilichamen en klinisch beloop (7,9,10).

Aan het andere uiteinde van het spectrum bevindt zich invasieve

pulmonale aspergillose (IPA), een levensbedreigende infectie die meestal voorkomt bij personen met ernstig verminderde cellulaire immuniteit (5), onafhankelijk van onderliggend longstructurele afwijkingen. Klassiek betreft dit patiënten met langdurige neutropenie, hematologische maligniteiten, ontvangers van allogene stamceltransplantatie of patiënten die corticosteroïden of biologische therapieën ondergaan. Beeldvorming toont vaak noduli met halo-teken of "air crescent" configuraties, hoewel deze bevindingen kunnen ontbreken bij viraal-geassocieerde IPA, met name in het kader van influenza of COVID-19, waarbij diffuse longschade de radiologische interpretatie bemoeilijkt (6,11).

Een aparte groep *Aspergillus*-gerelateerde ziekten ontstaat niet door immunodeficiëntie maar door immuunhyperreactiviteit. Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) is hiervan een voorbeeld en komt voornamelijk voor bij astma en cystische fibrose maar ook mycobacteriele ziekten (12,13). Het wordt gekenmerkt door sterke verhogingen van totaal en *Aspergillus*-specifiek IgE, eosinofilie en beeldvormingsbevindingen zoals centrale bronchiectasie en slijm met hoge densiteit. Hypersensitiviteitspneumonitis en allergische schimmelsinusitis zijn aanvullende vormen van overdreven immuunrespons op schimmelantigenen.

Deze klinische entiteiten illustreren het continuüm van *Aspergillus*-ziekten, gevormd door de immuunrespons van de gastheer en structurele longcondities. Inzicht in dit continuüm is cruciaal voor het interpreteren van beeldvormingsbevindingen en het kiezen van diagnostische strategieën.

Diagnostische uitdagingen bij *Aspergillus*-ziekten

Ondanks vooruitgang in beeldvorming en microbiologische technieken blijft het diagnosticeren van *Aspergillus*-infecties moeilijk (14,15). Radiologische kenmerken zoals cavitaire laesies, noduli, halo-teken en centrale bronchiectasie zijn waardevolle indicatoren, maar missen ziektespecificiteit. Veel van deze kenmerken overlappen met maligniteiten, bacteriële abscessen, auto-immuunziekten en restverschijnselen van respiratoire virusinfecties. Bij chronische aandoeningen zoals CPA vereist het onderscheid tussen actieve infectie en post-inflammatoire littekenvorming een zorgvuldige beoordeling van het beloop in de tijd.

Microbiologische diagnostiek kent eveneens beperkingen. Kweek van respiratoire monsters heeft een lage sensitiviteit en kan *Aspergillus*-stammen opleveren zonder dat er sprake is van een echte invasieve ziekte. Serologische testen, hoewel nuttig voor het diagnosticeren van chronische ziekte, zijn minder informatief bij acute infecties. Biomarkers zoals galactomannan en β -D-glucan geven nuttige aanwijzingen voor angio-invasie, maar zijn gevoelig voor fout-positieve resultaten door dieet, medicatie of omgevingsfactoren (14,16,17). Moleculaire testen, waaronder PCR, bieden een verbeterde sensitiviteit, maar worden beperkt door gebrek aan standaardisatie en door hun onvermogen om kolonisatie betrouwbaar te onderscheiden van invasieve infectie.

Gezien deze beperkingen is er een duidelijke behoefte aan nieuwe diagnostische hulpmiddelen die actieve schimmelinfecties betrouwbaar kunnen detecteren en onderscheid kunnen maken tussen de diverse ziektefenotypes.

Reden voor siderofoor-gebaseerde moleculaire beeldvorming

Schimmels zijn afhankelijk van ijzeropname voor overleving en virulentie, en *A. fumigatus* maakt intensief gebruik van sideroforen - kleine, ijzerchelerende moleculen met hoge affiniteit - om ferrisch ijzer in de gastheeromgeving te verkrijgen (figuur 1). Deze sideroforen worden geïmporteerd via specifieke schimmeltransporters die ontbreken in zoogdiercellen, waardoor siderofoorpaden zeer aantrekkelijke doelwitten zijn voor moleculaire beeldvorming.

Deferoxamine-B (DFO-B), een klinisch bekende siderofoor, kan worden gelabeld met Gallium-68 om [^{68}Ga]Ga-DFO-B te vormen. Preklinische studies tonen aan dat deze tracer zich selectief ophoopt op plaatsen van actieve *A. fumigatus*-infectie, met hoge doel-tot-achtergrondverhoudingen, zelfs bij snelle farmacokinetiek of biofilmvorming (18). DFO-B wordt voornamelijk via de nieren geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer zes uur bij personen met normale nierfunctie, wat de geschiktheid voor PET-beeldvorming ondersteunt.

De unieke specificiteit van siderofoor opname biedt theoretische en praktische voordelen ten opzichte van traditionele beeldvormingsmodaliteiten zoals [^{18}F]FDG-PET, die niet-specifieke ontsteking weerspiegelt, en CT, die kolonisatie niet kan onderscheiden van actieve infectie. Siderofoor-gebaseerde beeldvorming vertegenwoordigt daarom een veelbelovende benadering om de diagnostische precisie bij aspergillose te verbeteren.

Studieopzet voor diagnostische doeleinden

Er zal een open-label haalbaarheidsstudie worden gestart in het Radboudumc om het klinisch

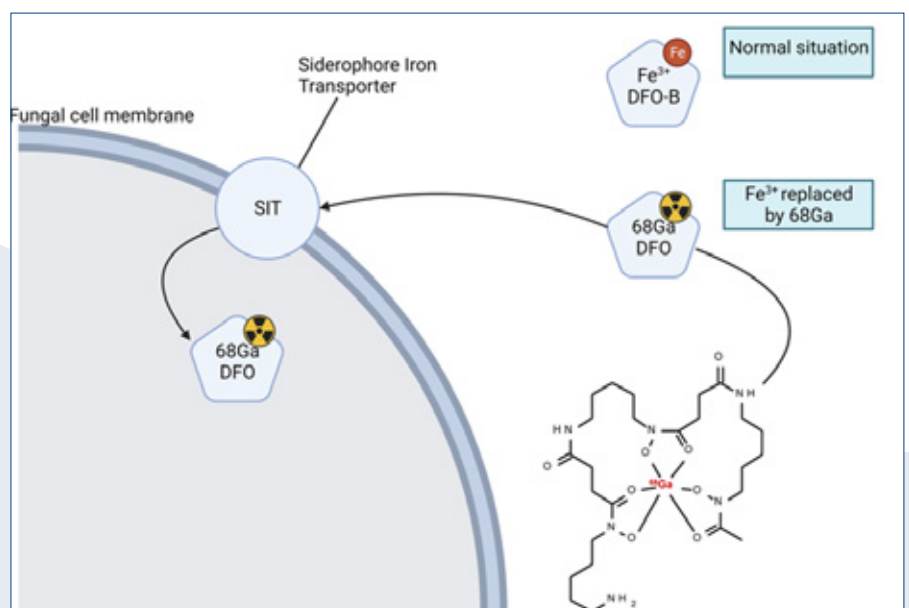
potentieel van [^{68}Ga]Ga-DFO-B-PET/CT bij patiënten met pulmonale aspergillose te evalueren. De studie zal patiënten omvatten met zowel allergische bronchopulmonale aspergillose en chronische pulmonale aspergillose, geselecteerd uit de bestaande patiëntenpopulatie. Om de kans op detectie van actieve schimmelprocessen te maximaliseren, zullen patiënten indien mogelijk vóór start van antischimmeltherapie worden onderzocht, mits dit de standaard klinische zorg niet vertraagt.

Na intraveneuze injectie van 100 MBq [^{68}Ga]Ga-DFO-B zal PET/CT-beeldvorming worden uitgevoerd na 60 minuten. Beelden worden geëvalueerd op opnamepatronen, doel-tot-achtergrondverhoudingen en vergeleken met bestaande klinische beeldvormende modaliteiten. Bloedmonsters worden verzameld om tracerkinetiek en systemische radioactiviteit te beoordelen. Het primaire eindpunt is de haalbaarheid en veiligheid van [^{68}Ga]Ga-DFO-B-beeldvorming, terwijl secundaire

doelen onder meer de karakterisering van verschillen in opname tussen ziektefenotypes omvatten.

Van diagnose naar behandeling

Zodra een diagnose van pulmonale aspergillose is gesteld, moet de behandeling onmiddellijk worden gestart om progressie te voorkomen (19,20). De huidige antischimmelstrategieën steunen sterk op triazolen, die de hoeksteen vormen van eerstelijns therapie vanwege hun orale beschikbaarheid, gunstige weefselpenetratie en goed aangetoonde werkzaamheid over het hele spectrum van aspergillose. In gevallen waarin triazolen gecontra-indiceerd, ineffectief of slecht verdragen zijn, vormt liposomale amfotericine B (AmBisome) een essentieel alternatief, met breedspectrumactiviteit en goed gedocumenteerde effectiviteit (19,21). Het gebruik ervan wordt echter beperkt door dosisafhankelijke nefrotoxiciteit, infusiegerelateerde reacties en de noodzaak van intraveneuze



Figuur 1. De rol van siderofoor ijzertransporters voor de diagnose van schimmelinfecties.

toediening, wat de haalbaarheid voor poliklinische behandeling beperkt (22,23). Het traject van diagnose naar gerichte therapie vereist daarom een zorgvuldige afweging van werkzaamheid, toxiciteit en logistieke overwegingen om ervoor te zorgen dat patiënten het meest geschikte en duurzame antischimmelregime ontvangen.

Steeds vaker worden toepassingen onderzocht waarbij het geneesmiddel rechtstreeks naar het geïnfecteerde weefsel wordt gebracht om systemische blootstelling te minimaliseren en zo systemische bijwerkingen te beperken. Het potentieel van vernevelde AmBisome om breed toegepast te worden, wordt onderstreept door het huidige off-label gebruik in Europa en de opname in de huidige SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve pulmonale aspergillose (24-27). Dit gebruik omvat verschillende klinische situaties, waaronder profylaxe op de IC en bij acute myeloïde leukemie, behandeling van invasieve pulmonale aspergillose (IPA) en toepassing bij speciale populaties zoals longtransplantatiepatiënten of patiënten met cystische fibrose. Een belangrijke beperking is echter het gebrek aan consensus over optimale dosering, frequentie, toedieningswijze en deeltjesgrootte om de werkzaamheid te maximaliseren, wat leidt tot aanzienlijke variatie tussen medische centra. Zowel chronische als invasieve pulmonale aspergillose kunnen de normale longstructuur aanzienlijk verstoren, vaak resulterend in de vorming van één of meer holtes. Het is onduidelijk of geïnhaleerde medicatie deze laesies (voldoende) kan bereiken. Wij willen deze onzekerheden aanpakken door een depositiestudie uit te voeren om procedures voor vernevelde AmBisome te beoordelen, verfijnen en optimaliseren.

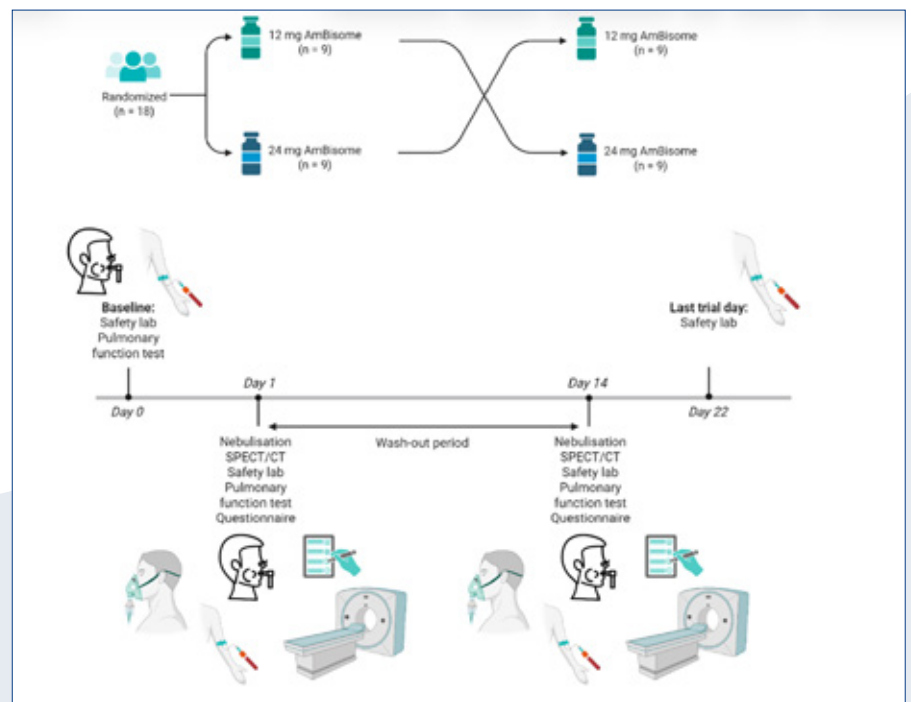
Er zal een open-label haalbaarheidsstudie worden

uitgevoerd in het ziekenhuis, waarbij patiënten met chronische pulmonale aspergillose uit de ziekenhuispopulatie worden geïncubeerd (figuur 2). Het primaire doel is het evalueren van de pulmonale depositie van AmBisome, wanneer toegediend via verneveling als Technetium-99m-gelabelde AmBisome, om zo te komen tot de meest effectieve dosis, frequentie en duur van de behandeling van pulmonale schimmelinfecties. De studie zal een cross-over design gebruiken, waarbij elke deelnemer twee verschillende doseringen vernevelde [^{99m}Tc]-AmBisome ontvangt (12 mg en 24 mg, elk met ongeveer 50 MBq ^{99m}Tc ± 10%), tijdens twee afzonderlijke studiebezoeken. Na elke verneveling wordt een SPECT/CT-scan uitgevoerd om de verdeling en depositie van het geneesmiddel in de longen te beoordelen. Deze beelden worden geanalyseerd en dosimetrische berekeningen worden uitgevoerd om de pulmonale opname te kwantificeren.

Het doel van deze studie is het genereren van farmacokinetische gegevens over verneveld AmBisome, dat steeds vaker wordt gebruikt in de klinische praktijk om pulmonale schimmelinfecties te behandelen en systemische bijwerkingen te vermijden, met name de nefrotoxiciteit die gepaard gaat met intraveneuze toediening. Aangezien deze toedieningsmethode al wereldwijd in ziekenhuizen wordt toegepast, bestaat er een duidelijke klinische en wetenschappelijke noodzaak voor deze studie om fundamentele gegevens over het pulmonale gedrag ervan vast te stellen.

Discussie

De toenemende last van door *Aspergillus* veroorzaakte ziekten en hun heterogene klinische manifestaties vereisen diagnostische hulpmiddelen die biologische complexiteit kunnen ontrafelen in plaats van alleen structurele afwijkingen weer te geven.



Figuur 2. Overzicht van het pulmonale depositie onderzoek met Technetium-99m-gelabelde AmBisome.

Radiologische bevindingen, hoewel onmisbaar, blijven niet-specifiek en vaak ambigu binnen het ziektespectrum van CPA, IPA en ABPA. Conventionele mycologische testen bemoeilijken de diagnose verder door beperkte sensitiviteit, fout-positieve resultaten of het onvermogen om kolonisatie van invasieve ziekte te onderscheiden.

Siderofoor-gebaseerde PET-beeldvorming bij *Aspergillus*-infecties vormt een doorontwikkeling van een reeds bekend concept (28) en kan een belangrijke stap richting precisiediagnostiek betekenen doordat het direct de schimmelfysiologie in beeld brengt. De kanttekening die geplaatst moet worden is dat onderzoek moet uitwijzen in hoeverre sensitiviteit en specificiteit voor de schimmel hoog genoeg zijn, aangezien bepaalde andere micro-organismen, zoals *Pseudomonas aeruginosa*, eveneens een siderofoor-ijzer-transporter bezitten.

De innovatie ligt niet primair in het biologische principe van siderofoorgebruik, maar in de technologische vooruitgang van PET-beeldvorming ten opzichte van scintigrafie. PET biedt een veel hogere sensitiviteit, een superieure spatiële resolutie en de mogelijkheid tot kwantitatieve analyse. Hierdoor wordt het mogelijk om subtiele metabole patronen, ziekteactiviteit en veranderingen in de tijd systematisch te volgen. Een verschuiving van kwalitatieve naar kwantitatieve, longitudinale interpretatie zou [^{68}Ga]Ga-DFO-B-PET/CT als een potentieel precisie diagnostisch instrument positioneren.

Indien succesvol, dan is deze strategie bovendien eenvoudig te implementeren. Ten eerste is de radiochemie relatief eenvoudig: DFO is een breed beschikbare chelator en vereist geen tweede labelingsstap. Ten tweede beschikken (middel)grote

ziekenhuizen doorgaans over een Ge/Ga-generator voor routinematige tracers, zoals [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC en [^{68}Ga]Ga-PSMA-liganden, waardoor implementatie met bestaande infrastructuur haalbaar is.

[^{68}Ga]Ga-DFO-B maakt gebruik van de ijzeropnamesystemen die essentieel zijn voor het overleven van *A. fumigatus* en bij mensen ontbreken, wat een specificiteit biedt die CT of [^{18}F]FDG-PET niet kunnen evenaren. Indien klinisch gevalideerd, kan deze aanpak het diagnostisch vertrouwen vergroten, een eerdere start van gerichte behandeling mogelijk maken, het empirische gebruik van antischimmelmiddelen terugdringen en de monitoring van ziekteactiviteit en therapeutische respons verbeteren.

Als [^{68}Ga]Ga-DFO-B inderdaad geschikt blijkt voor het selectief targeten van *Aspergillus*, ligt een toekomstige toepassing van de siderofoorroute als theranosticum voor de hand. Dit vormt een logisch vervolgtraject voor verder onderzoek (29).

Parallel aan deze ontwikkelingen verschuift schimmelbehandeling steeds meer richting gerichte (pulmonale) toediening van geneesmiddelen. Vernevelde AmBisome maakt het mogelijk om hoge lokale geneesmiddelconcentraties te bereiken met minimale systemische toxiciteit, waardoor ernstige bijwerkingen zoals nierschade kunnen worden voorkomen. De klinische toepassing heeft echter de onderliggende farmacologische kennis ingehaald. De voorgestelde haalbaarheidsstudie speelt in op een belangrijke lacune door depositiepatronen en systemische absorptie in structureel afwijkende longen systematisch te onderzoeken - een voorwaarde voor brede, evidence-based implementatie.

Samen vormen deze innovaties - pathogeengerichte moleculaire

beeldvorming en gerichte pulmonale toediening van antifungale middelen - een translationeel kader dat het klinisch management van aspergillose ingrijpend kan veranderen. Door diagnostische precisie te vergroten en therapeutische interventies te optimaliseren, bieden zij complementaire oplossingen voor uitdagingen die de zorg voor patiënten met complexe longstructuren of verminderde immuniteit traditioneel hebben belemmerd.

Naarmate het vakgebied zich verder ontwikkelt richting precisie-mycologie, blijven interdisciplinaire en translationele benaderingen - waaronder die vanuit de nucleaire geneeskunde - essentieel om de behandeling van patiënten met schimmelinfecties te verbeteren. ♦

Acknowledgement: Dit artikel maakt deel uit van de wetenschappelijke doelstellingen die zijn vastgesteld voor de benoeming van Roger Brüggemann tot hoogleraar anti-schimmel farmacologie aan het Radboud universitair medisch centrum.

Referenties

1. Denning, D.W., Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*, 2024;24(7):e428-e438
2. Casalini, G., A. Giacomelli, and S. Antinori, The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation. *Lancet Microbe*, 2024;5(7):717-24
3. Kriegl, L., et al., New treatment options for critically important WHO fungal priority pathogens. *Clin Microbiol Infect*, 2025;31(6):922-30
4. Song, Y., et al., Triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the Netherlands between 1994 and 2022: a genomic and phenotypic study. *Lancet Microbe*, 2025;6(8):101114
5. van de Veerdonk, F.L., et al.,

- Aspergillus fumigatus biology, immunopathogenicity and drug resistance. *Nat Rev Microbiol*, 2025;23(10):652-66
6. Feys, S., et al., Influenza-associated and COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Lancet Respir Med*, 2024;12(9):728-42
7. Sengupta, A., et al., Mortality in chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2025;25(3):312-24
8. Kosmidis, C., et al., Predictive factors for treatment response and mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2023;66(11):960-8
9. Evans, T.J., et al., Chronic Pulmonary Aspergillosis: Clinical Presentation and Management. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024;45(1):88-101
10. Salzer, H.J.F., et al., Aspergillus-specific IgG antibodies for diagnosing chronic pulmonary aspergillosis compared to the reference standard. *Clin Microbiol Infect*, 2023;29(12):1605 e1-1605 e4
11. Bassetti, M., et al., Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*, 2024;50(4):502-15
12. Ajayababu, A., M. Hoenigl, and A. Ray, Association between allergic bronchopulmonary aspergillosis or Aspergillus sensitization and tuberculosis: A systematic review of 607 cases. *J Infect Chemother*, 2025;31(10):102792
13. Agarwal, R., et al., Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/ mycoses. *Eur Respir J*, 2024;63(4)
14. Ergun, M., et al., Aspergillus Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol*, 2021;59(12):e0122921
15. Schelenz, S., et al., British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases: 2025 update. *Lancet Infect Dis*, 2025
16. Ergun, M., et al., Classifying patients with invasive fungal disease: towards a unified case definition? *J Antimicrob Chemother*, 2025;80(9):2337-43
17. Hunter, E.S., et al., Effect of patient immunodeficiencies on the diagnostic performance of serological assays to detect Aspergillus-specific antibodies in chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med*, 2021;178:106290
18. Misslinger, M., et al., Desferrioxamine B-Mediated Pre-Clinical In Vivo Imaging of Infection by the Mold Fungus Aspergillus fumigatus. *J Fungi (Basel)*, 2021;7(9)
19. Ullmann, A.J., et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*, 2018;24 Suppl 1:e1-e38
20. Koehler, P., et al., Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*, 2021;21(6):e149-e162
21. Patterson, T.F., et al., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2016;63(4):e1-e60
22. Groll, A.H., et al., Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 2019;68(Suppl 4):S260-S274
23. Adler-Moore, J., et al., Preclinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antifungal Activity of Liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 2019;68(Suppl 4):S244-S259
24. Chong, G.L., et al., Aerosolised liposomal amphotericin B to prevent aspergillosis in acute myeloid leukaemia: Efficacy and cost effectiveness in real-life. *Int J Antimicrob Agents*, 2015;46(1):82-7
25. Gemert, J.P.V., et al., Aspergillus After Lung Transplantation: Prophylaxis, Risk Factors, and the Impact on Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Transpl Infect Dis*, 2025;27(4): e70020
26. Cui, N. and J. Zhao, Application and evaluation of topical amphotericin B for the treatment of respiratory fungal infections. *BMC Infect Dis*, 2024;24(1):439
27. Fortun, J., et al., A Phase I/IIa Prospective, Randomized, Open-Label Study on the Safety and Efficacy of Nebulized Liposomal Amphotericin for Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*, 2024;10(3)
28. Palestro, C.J., A Brief History of Nuclear Medicine Imaging of Infection. *J Infect Dis*, 2023;228(Suppl 4):S237-S240
29. Kraihammer, M., et al., Repurposing carboplatin-based Pt(IV)-deferoxamine conjugates for infection theranostics. *Eur J Med Chem*, 2026;301:118216

Handreiking: [¹⁸F]FDG-PET/CT bij IC-patiënten

B. van Leer^{1,2}, C.P. van Stee^{1,2}; J. Pillay²; M.W. Nijsten², J.H. van Snick¹, R.H.J.A. Slart^{1,3}, E.H.J.G. Aarntzen¹, A.W.J.M. Glaudemans¹

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, ²Afdeling Intensive Care Volwassenen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen, ³Biomedical Photonic Imaging Group, Faculty of Science and Technology, Universiteit Twente

Introductie

Het gebruik van [¹⁸F]fluorodeoxy-glucose ([¹⁸F]-2'-fluor-2'-dexoyglucose of [¹⁸F]FDG)-PET/CT bij ernstig zieke patiënten is beperkt (1). Bezorgdheid over stralingsveiligheid, voorbereiding van de patiënt en logistieke complexiteit belemmeren implementatie van [¹⁸F]FDG-PET/CT in de klinische work-up op de afdeling intensive care (IC).

Patiënten op de IC behoeven intensieve en continue orgaanondersteuning. Denk daarbij aan mechanische beademing, hemodynamische ondersteuning en continue nierfunctie vervangende therapie. Dergelijk orgaanfalen en de bijbehorende therapieën vereisen continue monitoring en intensieve zorg van personeel. Dit alles moet worden gecontinueerd tijdens de PET/CT procedure, hetgeen de logistiek bemoeilijkt en het transportrisico verhoogd (2). Bovendien vereist de continue zorg nauw en langdurig contact tussen personeel en patiënt. Dit kan leiden tot verhoogde blootstelling aan straling van IC personeel tijdens een [¹⁸F]FDG-PET/CT procedure (3).

Andere beperkende factoren voor implementatie zijn de, in deze patiënten veel voorkomende, metabole- en nierfunctiestoornissen. Dit kan de beeldkwaliteit verminderen en de interpretatie bemoeilijken (4,5).

Ondanks deze belemmeringen is er een groeiende belangstelling voor het

toepassen van [¹⁸F]FDG-PET/CT in de routinezorg op de IC.

Doel van deze handreiking

Het doel van deze handreiking is het faciliteren van de implementatie van [¹⁸F]FDG-PET/CT in de IC-zorg, door praktische aanbevelingen te doen voor de voorbereiding van patiënten, logistiek en stralingsveiligheid. Er is weinig bekend over specifieke voorbereiding bij IC-patiënten. Deze handreiking is dan ook hoofdzakelijk gebaseerd op de richtlijnen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) voor beeldvorming van infectie en ontsteking bij volwassenen (versie 2, 2024), [¹⁸F]FDG-PET/CT bij tumoren (versie 2.0, 2014) en opgedane kennis en ervaring vanuit de IC-PET/CT-onderzoekslijn van het UMCG (6,7). Uiteraard dienen lokale overeenkomsten en voorschriften te worden gevolgd. Het wordt aanbevolen om in samenwerking met een lokaal stralingsveiligheidsdeskundige een standaardprocedure te ontwikkelen. De handreiking is bedoeld voor teams van de IC en de afdeling nucleaire geneeskunde en dient uitsluitend als leidraad.

Indicaties voor [¹⁸F]FDG-PET/CT op de IC

In de afgelopen jaren is er een toenemende belangstelling voor het toepassen van [¹⁸F]FDG-PET/CT bij ernstig zieke patiënten (8-13). Meer dan de helft van de acuut opgenomen patiënten op de IC, wordt opgenomen met een infectie (14).

Bovendien hebben IC-patiënten een hoog risico op het ontwikkelen van een secundaire infectie als gevolg van invasieve ingrepen, zoals mechanische beademing, het inbrengen van centraal veneuze katheters, chirurgie en cardiale devices. Daarnaast ontwikkelen IC-patiënten vaak een immunosuppressieve toestand, waardoor het risico op infecties wordt versterkt (15).

De beperkt beschikbare literatuur over de toepassing van [¹⁸F]FDG-PET/CT op de IC is dan ook met name gericht op infectiediagnostiek.(1) Voor deze indicatie lijkt de [¹⁸F]FDG-PET/CT goed tot uitstekend te presteren in deze patiëntcategorie, met een meerwaarde ten opzichte van CT met contrast (9). Tevens blijkt uit literatuur dat [¹⁸F]FDG-PET/CT goed presteert bij (ernstig) immuun-gecompromiteerde patiënten (16).

Hoewel diagnostiek naar maligniteiten op de IC minder vaak voorkomt moet [¹⁸F]FDG-PET/CT worden overwogen wanneer de bevindingen consequenties kunnen hebben voor de prognose en/of behandelplan. Daarnaast wordt [¹⁸F]FDG-PET/CT gebruikt om hersenmetabolisme in beeld te brengen bij patiënten met acute neurologische aandoeningen (17).

Praktische uitvoering

Multidisciplinair team

Het is aan te bevelen om een team samen te stellen, bestaand uit experts van verschillende disciplines, voor het

implementeren van de [¹⁸F]FDG-PET/CT in de kliniek. Op deze manier kan de werkwijzen afgestemd worden op de betrokken afdelingen, personeel geschoold worden en kunnen experts makkelijk geconsulteerd worden. We adviseren dat het team bestaat uit minimaal één:

- Intensivist
- IC-verpleegkundige
- Nucleair geneeskundige
- Medisch nucleair werker
- Stralingsdeskundige

Logistiek & transport

Voor een optimale opbrengst van het onderzoek, adviseren wij:

- De [¹⁸F]FDG-PET/CT uit te voeren binnen 48 uur na het stellen van de indicatie, waarbij het van belang is om op de IC direct met de voorbereidingen te beginnen.
- De radiotracer toe te dienen op de IC.
- Begeleiding van transport te laten plaatsvinden door een IC-arts en IC-verpleegkundige.
- Voor vertrek van de IC te verifiëren of de PET/CT-camera beschikbaar is. Dat voorkomt onnodig langdurig afwezig zijn van de IC.
- De scan te verrichten 50 tot 70 minuten na injectie.
- Indien het noodzakelijk is om tevens een contrast CT uit te voeren, dit aansluitend aan het PET/CT-onderzoek op de PET/CT-camera uit te voeren, indien de technische vereisten dit toelaten.

Stralingsveiligheid

Omdat het maken van een PET-scan radioactief materiaal betreft, brengt het niet alleen een klein risico voor de patiënt met zich mee, maar ook voor het personeel. De handelswijze in deze handreiking zijn erop gericht om de extra dosis op jaarbasis ver onder de wettelijk toegestane grens van 1 mSv te houden. Afstand tot de patiënt heeft veruit het meeste effect om de stralingsdosis te verminderen. Gedurende de eerste 4 uur na

tracering, de zogenaamde hands-off tijd, moet dan ook alles erop gericht zijn om de noodzaak tot het verzorgen/benaderen van de patiënt tot het minimum te beperken. De *hands-off tijd* duurt 4 uur en begint direct na de tracertoeiening (2x T_{1/2} van ¹⁸Fluor). Gedurende de hands-off tijd geldt:

- Volg het ALARA-principe.
- Wanneer het niet noodzakelijk is de patiënt te verzorgen wordt een afstand tot de patiënt van minimaal 3 meter gehandhaafd.
- Alleen het noodzakelijke personeel komt in de buurt van de patiënt. Dat betekent ook dat, tenzij van direct belang voor de opleiding, stagiaires, leerlingen en co-assistenten niet betrokken zijn bij de procedure.
- Probeer PET-procedures zo gelijkmatig mogelijk te verdelen over de collega's.
- Personeel dat zwanger is of zwanger zou kunnen zijn doet geen PET-procedures. Het geven van borstvoeding vormt geen belemmering.
- Een waarschuwingsbordje 'radioactieve patiënt' wordt zichtbaar geplaatst waar de bedplek betreden wordt.
- Alle noodzakelijke zorg wordt vóór de hands-off tijd geregeld of uitgesteld tot daarna. Hiervoor kan een checklist gebruikt worden (tabel 1).
- Patiëntveiligheid heeft altijd de eerste prioriteit.

Afval en urine

Afval dat gecontamineerd is met radioactief materiaal, dan wel radioactieve lichaamsvloeistof, wordt weggegooid in een specifiek ziekenhuis afval (SZA)-vat dat zo ver mogelijk afstaat van looppad en werkplek (bijvoorbeeld hoofdeinde). Dit vat blijft tot 24 uur na toediening van de tracer daar staan, daarna kan het verwerkt worden als SZA-afval. Dit geldt ook voor wasgoed, dat in een zak naast het SZA-vat bewaard wordt, op

beide leg je een briefje met:

- Tijd + dag dat 24 uur verstreken is sinds toediening van de tracer.
- Dat het radioactief materiaal betreft met als bron ¹⁸F.
- Beide briefjes dienen verwijderd te worden voordat het verwerkt wordt als normaal afval.

Om contaminatie vanuit de urine tijdens transport te voorkomen wordt hier extra aandacht aan besteed.

- Verwijderde katheterzakken kunnen worden weggespoeld via een regulier po-spoeler of in zijn geheel weggegooid in het daarvoor bestemde SZA-vat.
- Voor het toedienen van de tracer moet de katheterzak geleegd worden.
- Vóór transport naar de PET-scan wordt de katheterzak vervangen. Legen van de zak wordt niet aanbevolen om contaminatie met urine zoveel mogelijk te voorkomen.
- Expliciet dienen de urinekatheter en katheterzak gecontroleerd te worden op lekkage voor transport.
- Tijdens transport wordt de katheterzak tussen de voeten van de patiënt op de til-mat gelegd.
- Aan het einde van de hands-off tijd wordt nog eenmaal de katheterzak vervangen.

Patiëntvoorbereiding

Dieet

Om fysiologische opname van [¹⁸F]FDG zoveel mogelijk te voorkomen, kan de patiënt worden voorbereid middels een ketogeen dieet. Om de kans op een optimaal beoordeelbare scan voor IC-patiënten te maximaliseren, adviseren we dit toe te passen bij alle IC-patiënten.

- Glucose-infusen, waaronder medicatie opgelost in glucose, dienen waar mogelijk overgezet te worden naar oplossingen zonder glucose.
- Bij patiënten die enteraal gevoed worden, kan ketogene

Tabel 1.

Checklist voor taken die uitgevoerd dienen te worden voor of na de hands-off tijd in het kader van een ^{18}F FDG-PET/CT procedure	
Dagelijkse patiënten zorg.	☐
Neem bloedsample en kweken af. Tijdens de procedure is bloed radioactief.	☐
Zorg voor perifere intraveneuze toegang voor het toedienen van de tracer.	☐
Leg de patiënt op een til-mat.	☐
Koppel medicatie af die niet noodzakelijk is tijdens transport.	☐
Vervang continue medicatie net vóór injectie van het radiofarmacon, voor maximale overbrugging van de hands-off tijd.	☐
Dien niet continue medicatie toe voor of na de hands-off tijd.	☐
Zorg voor voldoende lange infuuslijnen en monitoringskabels – bundel deze wanneer dat mogelijk is.	☐
Koppel continue niervervangende therapie los.	☐
Maak patiënt en apparatuur klaar voor transport tot het punt dat de patiënt aan de transportapparatuur gekoppeld dient te worden.	☐
Meet 5 uur en ½ uur voor tracer toediening de serum glucosewaarde. Neem contact op met de Nucleaire Geneeskundige wanneer deze >10 mmol/l is.	☐
Zaken die expliciet wel plaats vinden tijdens de hands-off tijd:	
Het aansluiten en loskoppelen van de transportbeademingsmachine.	
Het loskoppelen en aansluiten van de patiënt aan de bewakingsmonitor.	
Onvoorziene interventies die niet uitgesteld kunnen worden tot na de hands-off tijd.	

sondevoeding gestart worden. Dit kan vanaf 72 uur voor toediening van het radiofarmacon.

- Als sondervoeding kan nutricia KetoCal 4:1 gebruikt worden, opgelost als 1 kcal/ml.
- Vanaf starten KetoCal 4:1 wordt de normale sondevoeding volledig gestopt.
- Om het risico op pancreatitis uitgelokt door het ketogeen dieet zo laag mogelijk te houden, dient het dieet langzaam op- en afgebouwd te worden. Dien de 1^{ste} 24 uur maximaal 20 kcal/u KetoCal 4:1 toe. Voor de 2^{de} 24 uur wordt dit opgehoogd naar 40 kcal/u. Indien de eigenlijke intake lager is dan de geadviseerde intake wordt dit aangepast naar de lagere intake. De KetoCal 4:1 mag vervolgens gecontinueerd

worden tot de ^{18}F FDG-toediening plaatsvindt. Direct na de scan wordt de voeding overgezet naar 50% gewone sondevoeding en 50% KetoCal 4:1 (totaal maximaal 40 kcal/u). 24 uur na de scan kan de normale samenstelling en hoeveelheid weer hervat worden.

- Pancreatitis en hypertriglyceridemie zijn een contra-indicatie voor het gebruik van KetoCal.
- Wanneer er geen ketogeen dieet gegeven kan worden, bijvoorbeeld omdat enterale voeding niet verdragen wordt of in verband met contra-indicaties, wordt de patiënt minimaal 12 uur voor de toediening van de tracer volledig nuchter gehouden.
- Meet 1x per dag amylase en triglyceriden. Wanneer deze

stijgen boven de normaalwaarden dient het ketogeen dieet gehalveerd, of volledig gestaakt te worden.

- Volg ambulante endocarditisprotocollen voor het voorbereiden van patiënten met normale intake. Deze worden oraal ketogeen voorbereid.

Heparine

De toediening van heparine 15 minuten voor de scan kan worden overwogen wanneer de patiënt verdacht wordt van een cardiaal focus. Neem contra-indicaties hiervoor in acht. Wanneer de patiënt niet ketogeen wordt voorbereid heeft de toediening van heparine voor cardiale onderdrukking geen zin. Laag-moleculair gewicht heparines, die vaak profylactisch gebruikt worden,

induceren geen lipolyse en dragen dus niet bij aan het onderdrukken van de [^{18}F]FDG-stapeling in het myocard.

Glucoseregulatie

- Streef een stabiel glucose van <10 mmol/L na.
- Glucoseregulatie wordt gecontinueerd middels continue toediening van insuline. Wanneer beschikbaar, maak gebruik van computergestuurde regulatie.
- Indien het gewenst is insulinetoediening toch te stoppen, staakt dan één uur voor toediening van het radiofarmacon.
- Insulinebolussen dienen te worden vermeden. Dit versterkt glucose fluctuaties en verslechtert de beeldkwaliteit.
- Overweeg staken van metformine 48 uur van tevoren. Metformine verhoogd de opnamen in de darmen. Overige medicatie voor de glucoseregulatie kan worden doorgebruikt.
- Glucose > 3.5 mmol/L kunnen worden geaccepteerd. Wanneer de patiënt hypoglykemie ontwikkeld dient deze direct behandeld te worden met een continue glucose infuus. Streef er met name naar schommelingen in de glucosespiegel te vermijden. Glucosetoediening in dit kader vormt geen contra-indicatie voor de PET/CT.
- Als de patiënt wegens een (eerdere) (dreigende) hypoglycemie bij leverfalen continu intraveneus glucose krijgt, mag dit NIET gestaakt worden.

Antibiotica

Het toedienen van antibiotica moet niet worden uitgesteld of gepauzeerd in het kader van het uitvoeren van een [^{18}F]FDG-PET/CT.

Steroïden

Indien mogelijk heeft het de voorkeur om corticosteroïdgiften vanaf 48 uur voor het maken van de PET-scan te

splitsen in twee doses omdat dit de glucose-regulatie verbetert.

Prehydratie

Omdat de vullingsstatus van IC-patiënten al nauwlettend in de gaten wordt gehouden is er geen indicatie voor profylactische hydratatie. Dit leidt tot onnodige overvulling.

[^{18}F]FDG-PET/CT acquisitie en beoordeling

- Afhankelijk van het type scanner dien 2 tot 3 MBq/kg [^{18}F]FDG toe.
- Scan hoofd tot mid-femur. Breid dit op indicatie laagdrempelig uit naar total body.
- Beoordeling en verslag dient dezelfde dag te gebeuren.
- Wees alert op foci met lage [^{18}F]FDG-stapeling. IC-patiënten leiden meestal aan multiple problemen en kleinere pathofysiologische afwijkingen als (neven)bevinding kunnen relevant zijn voor de kliniek.
- Let op fysiologische patronen door IC-behandeling. Zoals beademing, centrale lijnen en sedatie.
- Controleer zowel attenuatie-gecorrigeerde als niet attenuatie-gecorrigeerde beelden bij metalen implantaten.
- Bespreek de uitslag mondeling met de intensivist. ♦

Referenties

1. van Leer B, van Rijsewijk ND, Nijsten MWN, Slart RHJA, Pillay J, Glaudemans AWJM. Practice of ^{18}F -FDG-PET/CT in ICU Patients: A Systematic Review. *Semin Nucl Med*. 2023 Nov 1;53(6):809-19
2. Murata M, Nakagawa N, Kawasaki T, Yasuo S, Yoshida T, Ando K, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022 Feb 1;52:13-9
3. Studenski MT. Effective dose to patients and staff when using a mobile PET/SPECT system. *J Appl Clin Med Phys*. 2013 May 6;14(3):215-25
4. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, Viglianti BL, Jacobsson H, Barwick TD, et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in ^{18}F -FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jan;46(1):224-37
5. Minamimoto R, Kato K, Naganawa S. Clinical scenarios of unusual FDG uptake in muscle. *Jpn J Radiol*. 2025;43(2):177-85
6. Abikhzer G, Treglia G, Pelletier-Galarneau M, Buscombe J, Chiti A, Dibble EH, et al. EANM/SNMMI guideline/procedure standard for [^{18}F]FDG hybrid PET use in infection and inflammation in adults v2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025 Jan 1;52(2):510-38
7. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb 1;42(2):328-54
8. van Leer B, Haitsma Mulier JLG, van Stee CP, Demenaga KM, Slart RHJA, van Meurs M, et al. [^{18}F]FDG PET/CT identifies infectious and inflammatory foci in persistent critical illness. *Ann Intensive Care*. 2025 Feb 20;15(1):24
9. Mandry D, Tatopoulos A, Chevalier-Mathias E, Lemarié J, Bollaert PE, Roch V, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with whole-body computed tomographic angiography in critically ill patients with suspected severe sepsis with no definite diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Oct;41(10):1924-30
10. Pijl JP, Londema M, Kwee TC, Nijsten MWN, Slart RHJA, Dierckx RAJO, et al. FDG-PET/CT in intensive care patients with

- bloodstream infection. *Crit Care*. 2021 Apr 7;25(1):133
11. Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG, van der Hoeven JG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):504-11
 12. Albano D, Rodella C, Calabrò A, Glaudemans AWJM, Treglia G, Bertagna F. The diagnostic role of 2-[18F]FDG PET/CT in critically ill patients with suspected infection of unknown origin: a real-world experience. *Radiol Med (Torino)* [Internet]. 2025 Apr 21 [cited 2025 Apr 24]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-025-02005-y>
 13. Kluge S, Braune S, Nierhaus A, Wichmann D, Derlin T, Mester J, et al. Diagnostic value of positron emission tomography combined with computed tomography for evaluating patients with septic shock of unknown origin. *J Crit Care*. 2012 June;27(3):316.e1-7
 14. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA, Ong DSY, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):319
 15. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9
 16. Douglas A, Thursky K, Spelman T, Szer J, Bajel A, Harrison S, et al. [18F]FDG-PET-CT compared with CT for persistent or recurrent neutropenic fever in high-risk patients (PIPPIN): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022 Aug 1;9(8):e573-84
 17. Husari KS, Solnes L, Cervenka MC, Venkatesan A, Probasco J, Ritzl EK, et al. EEG Correlates of Qualitative Hypermetabolic FDG-PET in Patients With Neurologic Disorders. *Neurol Clin Pract*. 2023 Apr;13(2):e200135

**PI Medical is the official distributor
of ASTER by Tema Sinergie
in the Netherlands.**



Safe and efficient administration of radio-pharmaceuticals in radiometabolic therapy

Introducing ASTER, the innovative administration system from Tema Sinergie designed to manage radiopharmaceuticals safely and efficiently in radiometabolic therapy. This advanced solution minimizes radioactive exposure, ensuring maximum safety for both operators and patients. With its patented safety features and ergonomic design, ASTER is transforming the way radiopharmaceuticals are handled and administered.

Key features of the ASTER system include a unique perforator locking mechanism and a safety seal that prevents accidental needle exposure and contamination. The system is designed to ensure sterility throughout the entire process, from preparation to post-infusion, protecting both the product and the operator.

For more detailed information about ASTER or to inquire about distribution in the Netherlands, contact PI Medical via the QR-code.



The company Tema Sinergie S.p.A. has a Quality Management System certified by Kiwa Cermet Italia S.p.A. according to the ISO9001:2015 (since 2000) and ISO13485:2016 (since 2013) regulations.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

† +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl



 **PI medical**
Partners in Imaging

Tuberculose door de PET-lens: vooruitgang en uitdagingen

J. Kleynhans¹, PhD; W. Storms¹, MSc; Prof. T. Ebenhan², PhD

¹Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, Radiofarmaceutisch Onderzoek, Katholieke Universiteit Leuven, België, ²Department of Nuclear Medicine, University of Pretoria, South Africa

Abstract

Tuberculose (TBC) blijft wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak door een infectieziekte, met jaarlijks 1,4 miljoen gerapporteerde sterfgevallen. Uitroeiing blijft moeilijk haalbaar door de complexe biologie van *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), de interacties met het immuunsysteem van de gastheer, en toenemende medicijnresistentie. Conventionele diagnostische methoden kennen beperkingen, zoals een lage gevoeligheid bij extrapulmonale tuberculose en het gebrek aan mogelijkheden om progressie of het risico op terugval na behandeling te voorspellen. Positron Emissie Tomografie/Computer Tomografie (PET/CT) is naar voren gekomen als een krachtig diagnostisch hulpmiddel, zowel voor het behandelen van complexe TBC-gevallen als voor het gebruik als monitortool tijdens het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) is het meest gebruikte radiofarmacon in TBC-onderzoek en maakt het mogelijk om metabool actieve laesies in het hele lichaam zichtbaar te maken. Het wordt onder andere ingezet voor

vroege beoordeling van de respons op antibiotische therapie en het identificeren van het risico op terugval. Hoewel het niet specifiek is voor TBC, maakt het vermogen om extrapulmonale ziekte op te sporen het bijzonder waardevol bij de behandeling van complexe gevallen. Naast [¹⁸F]FDG zijn ook enkele nieuwe radiofarmaca in opmars naar de klinische routine. Drie prominente voorbeelden hiervan zijn [¹⁸F]F-FAPI, [⁶⁸Ga]Ga-Ubiquidine en 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxytrehalose ([¹⁸F]FDT). Het benutten van het volledige potentieel aan PET/CT-beeldvorming kan cruciale hiaten in de aanpak van tuberculose overbruggen. Dit omvat het gericht bepalen van biotlocaties, het opvolgen van therapeutische strategieën en het ondersteunen van onderzoek en ontwikkeling van nieuwe antibiotische behandelingen. Verdere integratie van pathogeenspecifieke tracers, long-axis field of view PET/CT en op artificiële intelligentie gebaseerde radiomics kan PET-beeldvorming omvormen tot een precisie-instrument voor gepersonaliseerde zorg en wereldwijde TBC-bestrijding, om zo bij te dragen aan de uiteindelijke uitroeiing van deze ziekte.

SECTIE A: Tuberculose vanuit klinisch perspectief

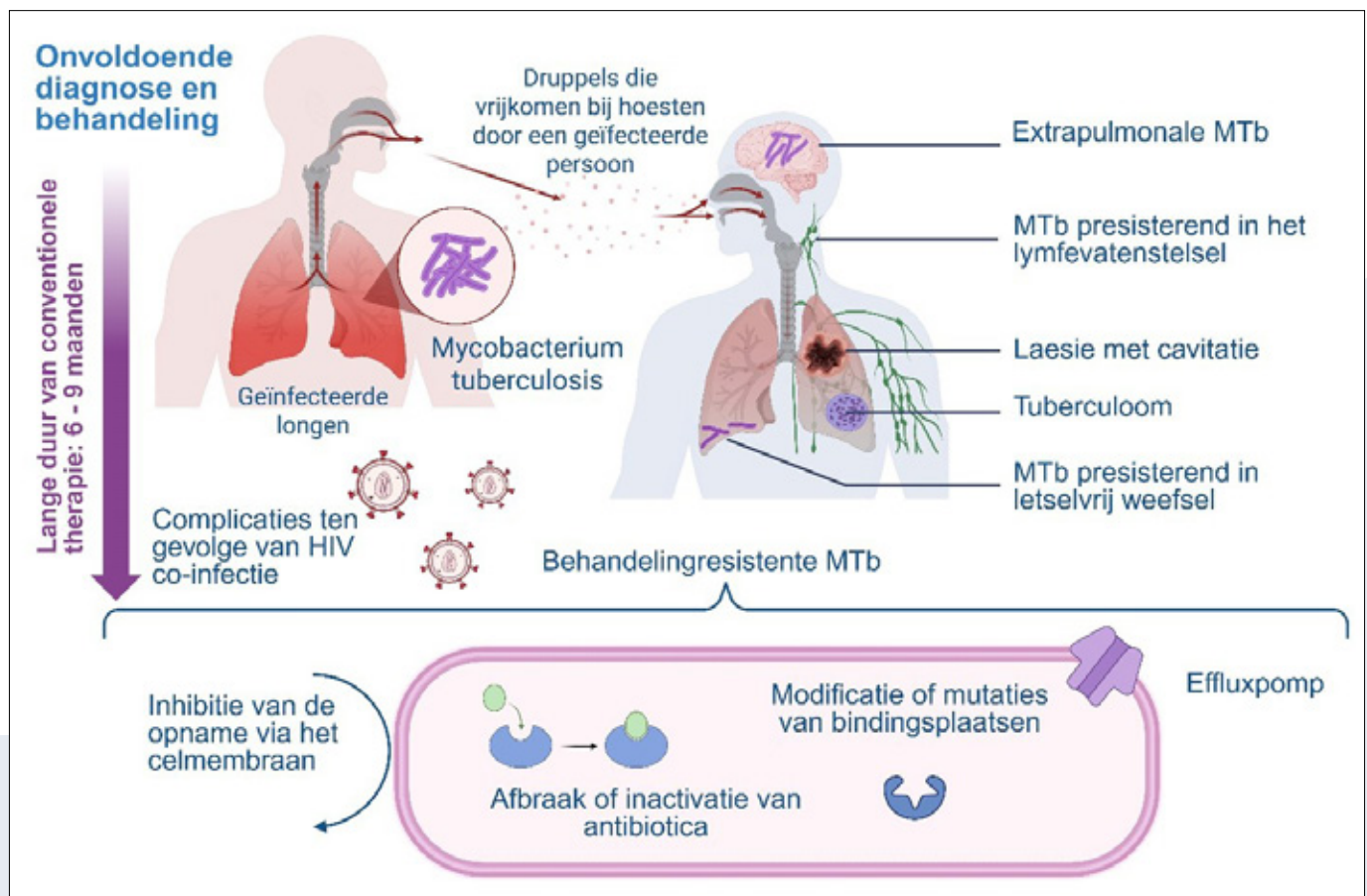
Er wordt geschat dat ongeveer 25% van de wereldbevolking geïnfecteerd is met *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Hoewel dit niet betekent dat al deze mensen ook daadwerkelijk actieve tuberculose (TBC) zullen ontwikkelen (1), betekent dit wel dat het een pathogeen is dat een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid zal blijven. De incidentie van TBC wordt geschat op ongeveer 10 miljoen nieuwe gevallen per jaar, met jaarlijks 1,4 miljoen sterfgevallen als gevolg (2). Aangezien het merendeel van deze sterfgevallen te voorkomen is, is dit onaanvaardbaar. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft als doel gesteld om de TBC-pandemie tegen 2030 te beëindigen (3), maar dit doel is enkel haalbaar als diagnostische strategieën, ziektebeheer en sociaaleconomische factoren grootschalig worden aangepakt. Belangrijk om te vermelden, is dat MTb naar schatting bij 1,7 miljard mensen een latente infectie veroorzaakt. Zij ontwikkelen geen actieve ziekte, maar vormen wel een voortdurend reservoir van infectie (4). Tuberculose beïnvloedt de menselijke gezondheid al eeuwenlang. De ziekte werd beschreven in oude geschriften en werd teruggevonden in skeletresten die duizenden jaren oud zijn. Ondanks de introductie van effectieve antibiotica halverwege de 20e eeuw, is TBC nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak door een enkele infectieuze ziekteverwekker. Dit weerspiegelt zowel de unieke

biologie van de bacterie als de sociale omstandigheden waarin de ziekte gedijt (5). De aanhoudend hoge ziektelast in landen zoals India, Zuid-Afrika en regio's in Sub-Sahara Afrika en Zuidoost-Azië wordt veroorzaakt door een combinatie van factoren: dichtbevolkte gebieden, hoge prevalentie van HIV-co-infectie, wijdverspreide armoede en ondervoeding, alsook zorgsystemen met beperkte diagnostische en therapeutische infrastructuur (3,6). In dergelijke omgevingen leiden vertraagde diagnoses en onvoldedige behandelingen tot voortdurende transmissie en de ontwikkeling van antibioticaresistentie (7,8). Evenwel staan regio's met een lagere incidentie ook voor

uitdagingen, gelinkt aan migratie, kwetsbare bevolkingsgroepen en resistente stammen. De historische hardnekkigheid van TBC benadrukt dat het niet alleen een biomedisch probleem is, maar ook een maatschappelijk vraagstuk. Aldus zal de oplossing hiervoor niet enkel bestaan uit het ontwikkelen van diagnostica/therapeutica tegen de ziekteverwerker, maar dient ook de bredere context aangepakt te worden (9).

Een effectieve behandeling van TBC, een essentieel onderdeel van de bestrijding van de ziekte, is uitdagend (figuur 1) (10). MTb groeit zeer langzaam, wat betekent dat een langdurige blootstelling aan

antibiotica nodig is om de bacterie effectief te bestrijden. Bovendien heeft MTb een complexe celwand die rijk is aan mycolozuren en lipiden, en produceert deze zogenaamde efflux-pompen. Hierdoor is de bacterie uiterst ondoordringbaar voor de meeste antibiotica. Daarnaast kan MTb zich verschuilen in macrofagen, wat de toegang van antibiotica verder beperkt. MTb bacteriën in een rustfase (latent) vormen een extra resistentiemechanisme, doordat antibiotica die afhankelijk zijn van celdeling minder effectief zijn. Bovendien kan MTb met slechts enkele genmutaties al snel resistentie ontwikkelen, waardoor monotherapie sterk afgeraden wordt (11,12).



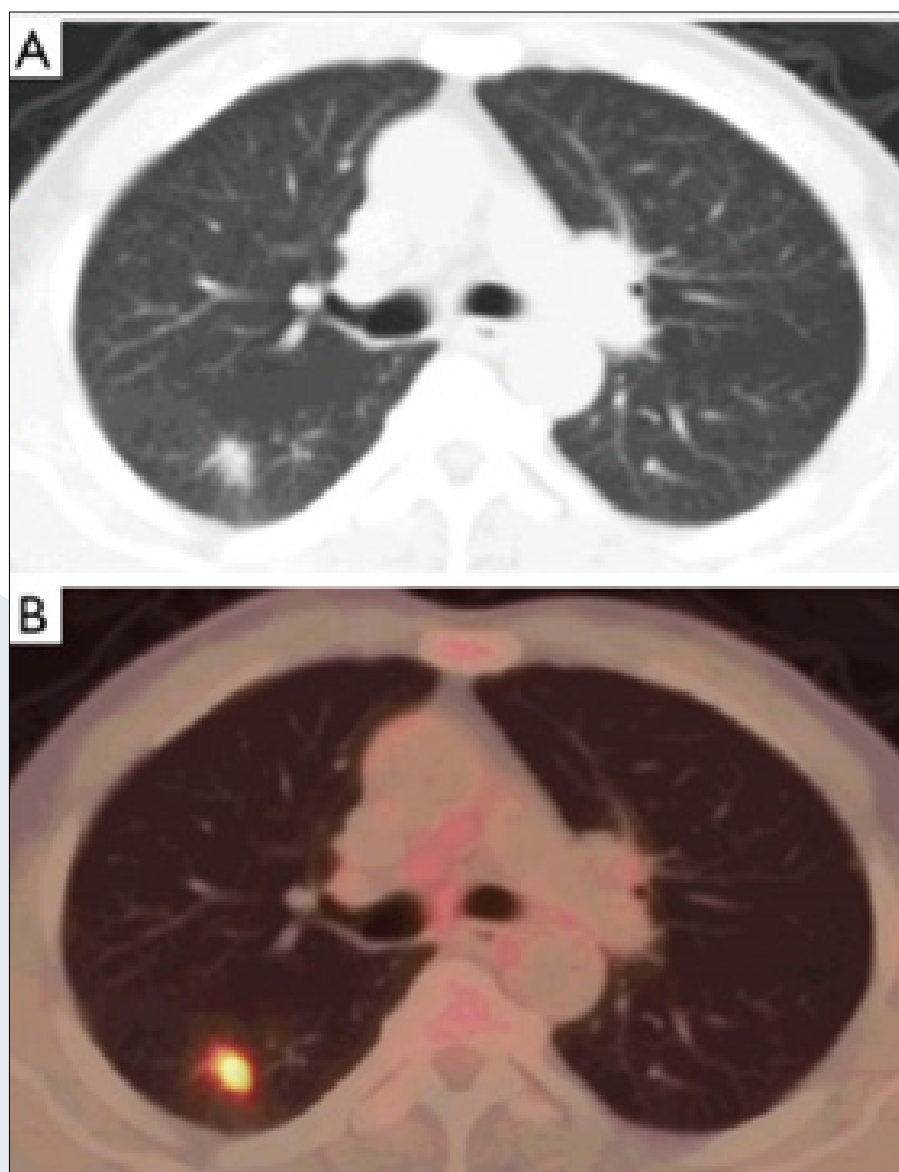
Figuur 1. Complicaties bij tbc-therapie (vertaald van (10), herprint onder de Creative Commons License).

TBC gaat gepaard met aanvullende infectie-gerelateerde factoren die kunnen leiden tot complexere ziekteprofielen, waaronder de vorming van granulomen - karakteristieke cellulaire aggregaten die ontstaan als reactie op de aanwezigheid van *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Deze granulomen bestaan uit immuuncellen, zoals macrofagen en lymfocyten, die de bacterie inkapselen

en inactiveren. Tegelijkertijd vormen zij echter ook een beschermende schuilplaats waarin de bacteriën kunnen overleven. Dit latente MTb-reservoir kan op een later moment worden geactiveerd, bijvoorbeeld wanneer de patiënt een gebeurtenis doormaakt die het immuunsysteem verzwakt, wat het volledig herstel belemmert. Daarnaast kunnen granulomen leiden tot weefselschade

en de vorming van holtes in het longweefsel. In de context van PET-beeldvorming kunnen verschillende unieke cellulaire en pathologische componenten van het tuberculoom interessant zijn voor de ontwikkeling van nieuwe, TBC-gerichte radiofarmaca (13,14,15).

De lokale omgeving waarin MTb-populaties zich bevinden binnen een patiënt, is vaak niet homogeen. MTb-populaties bevinden zich in verschillende zuurstof-, pH- en voedingsomstandigheden, wat een aanzienlijke invloed kan hebben op de werkzaamheid van medicijnen, zelfs binnen dezelfde patiënt. Actieve MTb-manifestaties vertonen vaak ook verschillen in gevoeligheid voor antibiotica (17). MTb kan zich buiten de longen verspreiden en extrapulmonale haarden vormen, zoals in de lever, milt en lymfeklieren, wat kan leiden tot specifieke barrières voor de penetratie van antibiotica (18). Een hoge bacteriële belasting kan tevens ook de kans op het ontwikkelen van resistentie tijdens de behandeling vergroten (12). Hoewel microbiologische en moleculaire point-of-care-testen centraal blijven staan in de diagnostiek van tuberculose, zijn hun beperkingen goed gedocumenteerd. Vertragingen in kweekbevestiging, verminderde gevoeligheid bij extrapulmonale of paucibacillaire (lage bacteriële lading) ziekte en het onvermogen om actieve van latente infectie te onderscheiden, dragen bij aan onderdiagnose en een gebrekkige monitoring van de behandeling. Conventionele radiologie, zoals thoraxfoto's, is weliswaar toegankelijk, maar mist specificiteit en slaagt er niet in om de systemische aard van tuberculose in beeld te brengen (19,20). Als gevolg van deze tekortkomingen beschikken klinici niet over betrouwbare middelen om de totale ziektelast te evalueren, patiënten naar risico op terugval te stratificeren, of de



Figuur 2. Een pulmonaal granuloom (i.e., tuberculoom), lijkend op longkanker, vastgesteld bij een 59-jarige man door middel van [^{18}F]FDG PET/CT en bevestigd door biopsie (herprint onder de Creative Commons License) (16).

vroege behandelings-effectiviteit te monitoren. Geavanceerde functionele beeldvorming, met name PET/CT, heeft het potentieel om veel van deze tekortkomingen te verhelpen door middel van lichaams-brede, laesie-specifieke en kwantificeerbare inzichten in de ziekteactiviteit (21). Bij immuun-gecompromiteerde patiënten (zoals bij HIV, diabetes of ondervoeding) kan het immuunsysteem niet bijdragen aan het therapeutische effect (22). Daarnaast kan de ziektestatus ook het individuele metabolisme beïnvloeden en daarmee de farmacokinetiek van de toegediende therapie veranderen (23). De aanwezigheid van ontsteking, tuberculomen en fibrose als gevolg van de fysiologische interactie tussen de gastheer en MTb leidt tot een verminderde vascularisatie en mogelijk een verminderde aanvoer van antibiotica naar het bacteriële doelwit (24). Tot slot kan er aanzienlijke variatie bestaan in het metabolisme van geneesmiddelen tussen patiënten, wat de weefselconcentraties van medicijnen

kan beïnvloeden. Dit kan resulteren in ofwel een te lage concentratie van antibiotica op de infectieplaats ofwel in ongewenste toxiciteit (23). Combinatietherapie met meerdere geneesmiddelen vormt momenteel de hoeksteen van de behandeling van MTb en vereist de gelijktijdige toediening van ten minste twee tot vier geneesmiddelen aan de patiënt. De behandelduur kan variëren van 6 tot 24 maanden, vanwege de persisterende eigenschappen van de bacterie, zoals de trage groeisnelheid. Het verkorten van de behandelduur op basis van nauwkeurigere monitoring van de patiënt wordt momenteel in sommige behandelcentra onderzocht. De meeste antibiotica die worden gebruikt bij de behandeling van tuberculose hebben, zeker gezien de lange behandelduur, bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neuropathie en overgevoeligheidsreacties, waardoor men genoodzaakt wordt om de behandeling vroegtijdig te stoppen. De werking van de medicijnen wordt vaak belemmerd door slechte

weefselpenetratie; waarbij sommige middelen bijvoorbeeld werkzaam zijn in het ene compartiment (zoals de longen), maar falen in het andere (zoals het centrale zenuwstelsel). De opkomst van multiresistente (MDR-TB) of extensief resistente (XDR-TB) stammen beperkt de effectiviteit van de behandeling verder en vereisen langere behandelingsschema's en therapieën met hoge kosten en beperkte tolerantie (25,26).

Tuberculose in Europa

Hoewel de uitdagingen in Europa aanzienlijk anders zijn dan in landen met een hoge ziektelast (tabel 1), kan tuberculose toch niet als verwaarloosbaar gezien worden. De algemene incidentie is relatief laag in vergelijking met regio's zoals Sub-Sahara Afrika of Zuidoost-Azië, maar Europa draagt een grotere last van geneesmiddelresistente tuberculose (figuur 3,4). Voornamelijk in Oost-Europese landen worden zeer hoge percentages van MDR-TB en XDR-TB gerapporteerd, wat ondanks het lagere totale aantal gevallen leidt

Tabel 1. Verschillen in epidemiologie tussen regio's met hoge prevalentie (bv. Afrika, Azië) en regio's met lage incidentie (bv. Europa) (27-30).

Kenmerk	Regio's met hoge prevalentie	Regio's met lage prevalentie
Incidentie	Sub-Sahara Afrika - 179 per 100 000	EU - 24 per 100 000
Getroffen groep	Algemene bevolking, elke leeftijd	Voornamelijk kwetsbare groepen met verhoogd risico
Vorm van TBC	Voornamelijk pulmonale TBC	Verhoogd voorkomen extrapulmonale TBC
Latente TBC	Veelvoorkomend, maar vaak niet gediagnosticeerd	Vaak gedetecteerd via screening
Geneesmiddel-resistentie	MDR-TBC komt voor, maar varieert	MDR/XDR TBC is veelvoorkomend in Oost-Europa - Dure behandelingen
Diagnose	Vaak vertraagd door limieten op beschikbare middelen	Vertraging door zeldzaamheid van voorkomen
Uitdagingen voor therapie	Toegang tot geneesmiddelen en overbelasting van het gezondheidssysteem	Uitdagingen om kwetsbare groepen te bereiken
Publieke perceptie	TBC is een welgekend gezondheidsprobleem	TBC is zeldzaam, groter stigma omtrent TBC

tot complexe therapeutische en volksgezondheidsuitdagingen. Dit resistentieprobleem weerspiegelt niet alleen microbiële evolutie, maar ook gefragmenteerde zorgsystemen, inconsistente therapietrouw in het verleden en mobiliteit binnen de regio. In 2023 (laatst gerapporteerde data door de WHO in 2025) werden in de Europese regio in totaal 16.000 tuberculose-gerelateerde sterfgevallen gemeld onder HIV-negatieve personen (27-30).

Een ander kenmerkend aspect in Europa is het demografisch profiel van TB-patiënten. In plaats van de algemene bevolking aan te tasten, komt tuberculose vaker

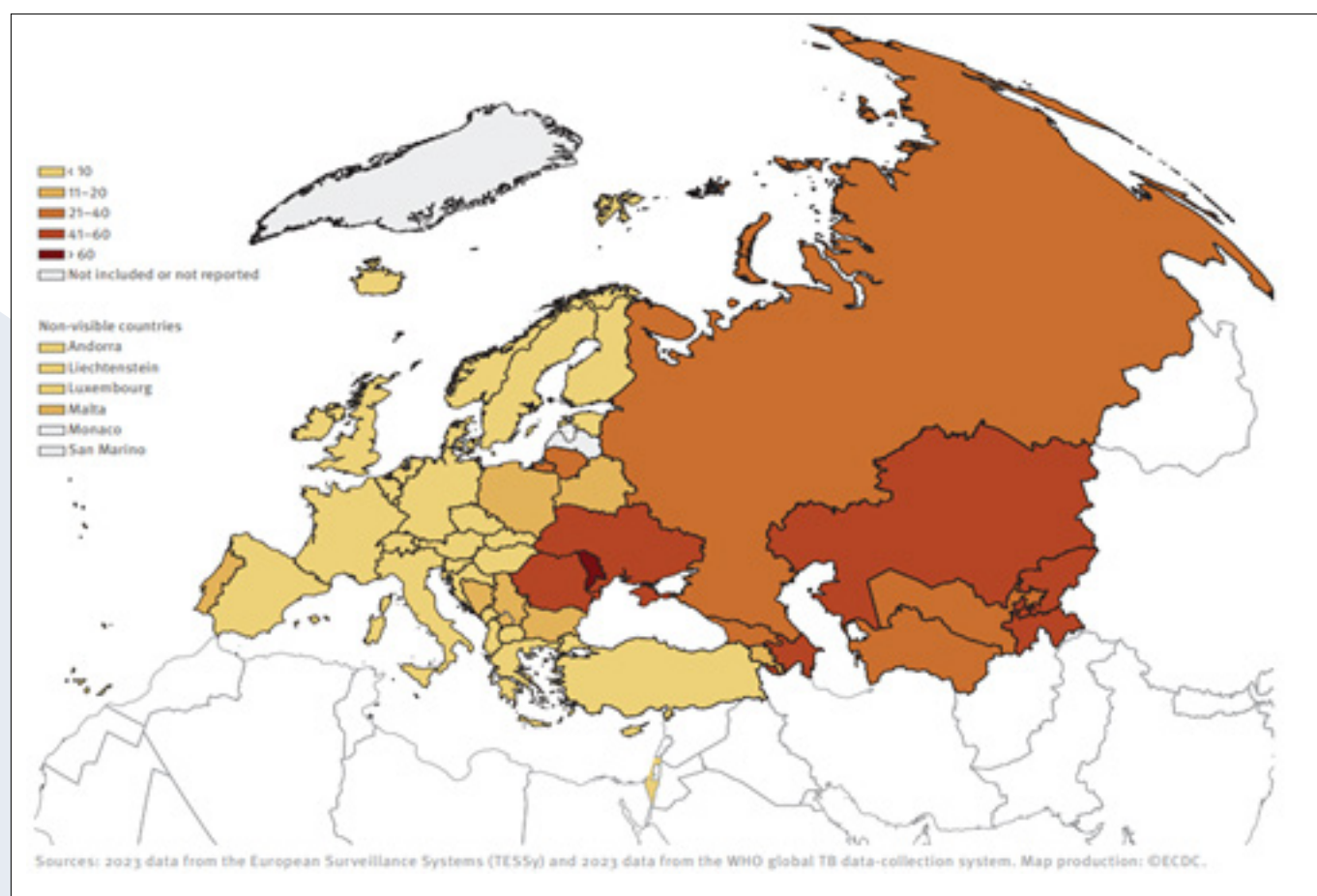
voor binnen kwetsbare groepen zoals migranten, daklozen, mensen met HIV/AIDS en personen met verslavingsproblematiek. Hierdoor is TB in Europa minder een alomtegenwoordige infectieziekte en meer een indicator van sociale ongelijkheid en beperkte toegang tot zorg. In West-Europese landen met een lage incidentie vormt het behouden van klinische expertise, diagnostische capaciteit en therapeutische infrastructuur voor een relatief zeldzame ziekte op zichzelf al een uitdaging. Europa is dan ook geen mondiaal epicentrum van TB-transmissie, maar neemt wel een cruciale positie in binnen de strijd tegen antimicrobiële

resistentie en in het aanpakken van gezondheidsverschillen. De uitdagingen liggen minder in de kwantiteit van patiënten, maar eerder in de wijze waarop zij zich presenteren - vaak complex en niet direct herkenbaar als tuberculose.

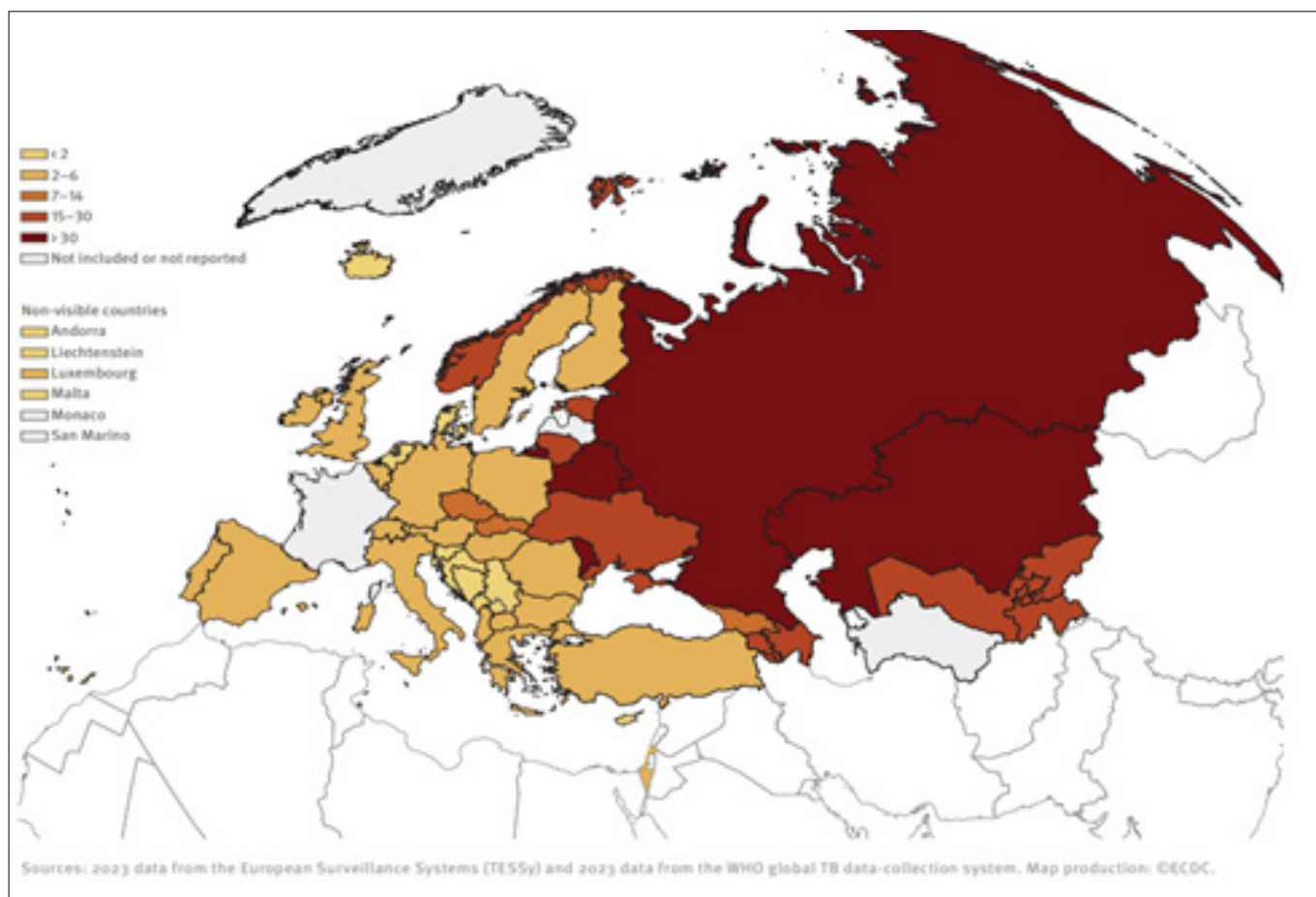
Daarnaast blijven bepaalde bevolkingsgroepen een verhoogd risico lopen, zoals migranten uit landen met een hoge incidentie, personen met een verzwakt immuunsysteem en andere socio-economisch kwetsbare groepen (27-30).

Huidige diagnostische nadelen

In vele landen blijft de diagnostiek gefocust op het identificeren en



Figuur 3 Nieuwe TBC voor- en hervallen per 100 000 personen (ECDC, WHO, 2025).

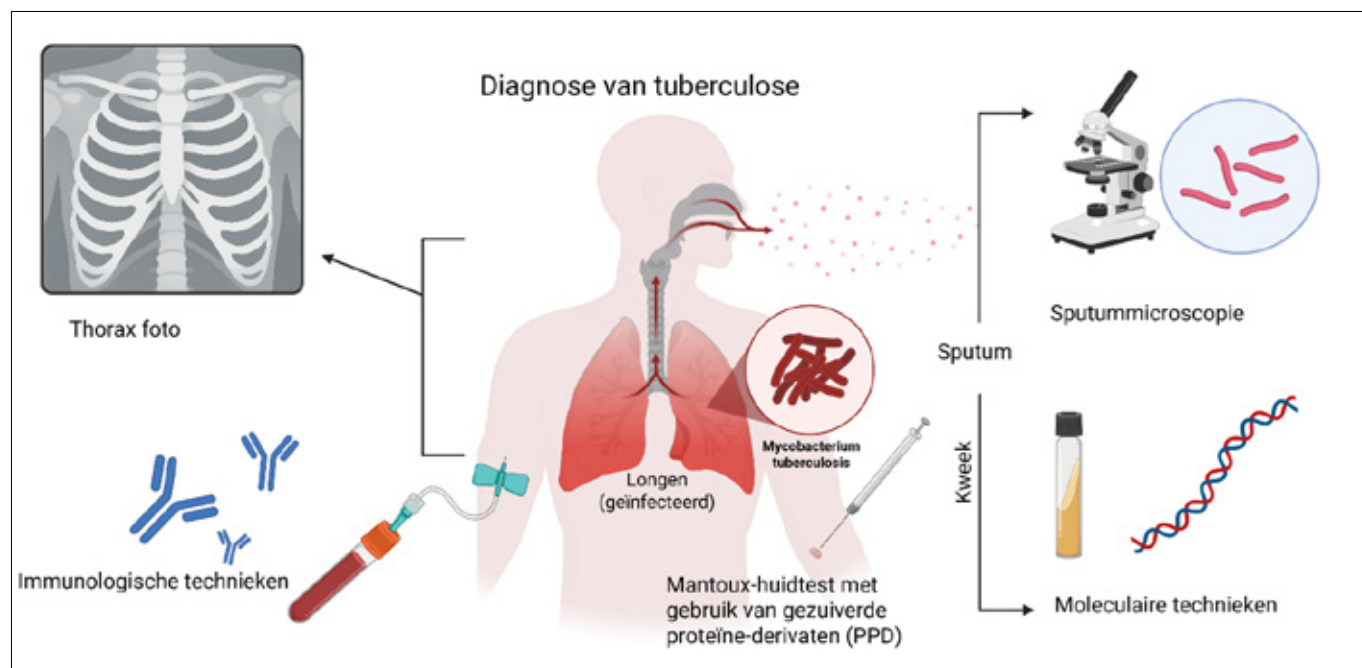


Figuur 4. Percentages van nieuwe MDR-TBC patiënten (ECDC, WHO, 2025).

behandelen van sputumstaal-positieve TBC-patiënten (figuur 5), aangezien deze beschouwd worden als de meest besmettelijke gevallen. Echter zal deze aanpak alleen niet volstaan om totale uitroeiing van TBC te bereiken. In verschillende Europese landen wordt de tuberculine-huidtest (Mantoux test) nog steeds gebruikt om individuen te testen op latente infecties, aangezien deze test goedkoop en makkelijk uit te voeren is bij grote testpopulaties (31). Hoewel thoraxfoto's vaak gebruikt worden wereldwijd, missen deze vaak vroege stadia en extrapulmonale manifestaties door de beperkte gevoeligheid en gebrek aan evaluatie van het gehele lichaam (32). Smeerpapiermicroscopie, mycobacteriële kweek en nucleïnezuuramplificatietesten

(NAAT's) worden voornamelijk gebruikt om *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) te isoleren en te identificeren uit patiëntmonsters. Speeksel-gebaseerde testen kunnen een lage gevoeligheid vertonen door variabele bacteriële opbrengst, zelfs bij patiënten met een hoge totale bacillaire last. Dit kan echter verbeterd worden met fluorescentiemicroscopie. Kweekmethoden zijn gevoeliger en blijven de gouden standaard, maar het verkrijgen van resultaten kan tot 6 weken duren op vaste media en 10 tot 21 dagen met vloeibare kweek. Het kweken van bacteriële culturen is ook een onmisbaar gegeven voor het bevestigen van geneesmiddelgevoeligheid, met name voor tweedelijnsmiddelen bij MDR-TB, waarbij het vaak de meest

kosteneffectieve optie is. NAAT's worden ook toegepast als testen voor geneesmiddelgevoeligheid, maar worden niet op grote schaal gebruikt voor routinematige screening. Verder zijn cassette-gebaseerde platforms, zoals de Xpert MTb/RIF-assay, goedgekeurd voor snelle diagnose bij extrapulmonale tuberculose en bij pediatrische patiënten (31). Interferon-gamma afgiftetesten (IGRA's) zijn ontwikkeld als alternatief voor de tuberculine-huidtest om vals-positieve resultaten als gevolg van een eerdere Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie te vermijden. De voorspellende waarde ervan is echter beperkt: tot wel 95% van de IGRA-positieve individuen ontwikkelt nooit actieve tuberculose (31).



Figuur 5. Een samenvatting van de huidige eerstelijns diagnostische hulpmiddelen, gebruikt voor TBC-detectie.

Ondanks de beschikbaarheid van deze diagnostische hulpmiddelen, blijven de huidige benaderingen in Europa belemmerd door lange doorlooptijden, een beperkte gevoeligheid bij extrapulmonale en paucibacillaire vormen van de ziekte, en het gebrek aan immunologische tests om de progressie van latente infectie naar actieve tuberculose te voorspellen. Geavanceerde beeldvorming, zoals PET/CT, kan helpen om enkele van deze tekortkomingen te overbruggen door metabolisch actieve TBC-laesies te identificeren, actieve van niet-actieve ziekte te onderscheiden, en biopsie-name te ondersteunen in gevallen van extrapulmonale of complexe TBC. Hoewel PET/CT geen routinematig diagnostisch instrument is, levert het waardevolle aanvullende informatie op bij geselecteerde patiënten, met name bij patiënten met niet-uitgesproken microbiologische resultaten, een vermoeden van terugval, of behoefte aan monitoring van de behandeling. PET/CT kan ook een uiterst waardevol

hulpmiddel zijn om de effectiviteit van een behandeling te volgen tijdens klinische studies van nieuwe tuberculose-antibiotica (10,21).

SECTIE B: Nucleaire beeldvorming van tuberculose

[¹⁸F]FDG, de drijfveer bij PET

[¹⁸F]FDG-PET/CT is een belangrijk hulpmiddel bij problematische klinische gevallen, alsook bij onderzoek naar de ontwikkeling van behandelingsstrategieën voor TBC. Hoewel PET/CT te duur is om bij elk TBC-geval in te zetten, blijft de diagnostische kracht ervan ongeëvenaard in gevallen waarbij gedetailleerde informatie over de uitgebreidheid van de ziekte of de behandelingsrespons nodig is. In tegenstelling tot andere beeldvormingsmodaliteiten biedt [¹⁸F]FDG-PET/CT informatie over het hele lichaam, waarmee extrapulmonale TBC kan worden opgespoord die door de meeste andere diagnostische methoden over het hoofd wordt gezien. [¹⁸F]FDG kan de behandelingsrespons ook

eerder voorspellen, aangezien veranderingen in de SUV (gestandaardiseerde opnamewaarde) vaak eerder detecteerbaar zijn dan dat anatomische veranderingen opgemerkt worden. Hierdoor kunnen patiënten die niet reageren op behandeling eerder worden geïdentificeerd (32-34). PET/CT combineert functionele informatie over de MTb-infectie met anatomische veranderingen als gevolg van infiltratie, wat resulteert in een allesomvattend en efficiënt diagnostisch hulpmiddel. Macrofagen en lymfocyten hopen zich op in actieve TBC-haarden, wat leidt tot verhoogde metabole activiteit die met [¹⁸F]FDG zichtbaar wordt. De SUVmax (Standardized Uptake Value; maximale opname na toediening van het radiofarmacon) is sterk afhankelijk van patiëntfactoren, omdat deze beeldvorming de immuunrespons van de patiënt in kaart brengt, en niet specifiek de aanwezigheid van MTb zelf. Patiëntfactoren omvatten onder andere de immuun-status, bepaalde co-morbiditeiten en de virulentie van

de MTb-stam. Hoewel [^{18}F]FDG-PET/CT zeer waardevolle informatie kan verschaffen bij moeilijk te behandelen patiënten, moet de interpretatie van de scan altijd gebeuren in de context van de klinische gegevens van de patiënt (35).

Over het algemeen toont actieve TBC twee algemene patronen op [^{18}F]FDG-PET/CT: het longpatroon en het lymfatische patroon. Het longpatroon wijst op een gelokaliseerde infectie, terwijl het lymfatische patroon kan wijzen op systemische verspreiding van de ziekte (35). Ook pleurale effusie als gevolg van TB kunnen worden waargenomen op [^{18}F]FDG-PET/CT (35).

[^{18}F]FDG-PET/CT kan onderscheid maken tussen actieve en inactieve pulmonale tuberculomen. Actieve tuberculomen tonen een hogere SUV_{max} bij vroege beeldvorming, met een grotere toename in SUV_{max} op latere tijdstippen in vergelijking met inactieve tuberculomen (afkapwaarden SUV_{maxE} = 1.05) (35). Het risico op extrapulmonale TBC neemt toe bij immuunsuppressie. Hoewel definitieve diagnose en uitsluiting gebaseerd blijft op histologisch en microbiologisch onderzoek, kan [^{18}F]FDG-PET/CT de meest geschikte locaties voor biopsie visualiseren. Uit studies is gebleken dat [^{18}F]FDG-PET/CT meer laesies detecteert dan CT alleen (35). Daarnaast is aangetoond dat [^{18}F]FDG-PET/CT actieve klinische

ziekte kon aantonen bij patiënten die aanvankelijk negatief screenden op actieve TBC via sputumkweek, thoraxfoto en symptoomscreening. Geen van deze patiënten vertoonde longopname van [^{18}F]FDG, maar zij bleken wel extrapulmonale TBC te hebben (35).

Bij de evaluatie van de effectiviteit van TBC-behandeling aan het einde van de therapie biedt [^{18}F]FDG-PET/CT aanzienlijke voordelen. Hoewel microbiologische kweek de gouden standaard blijft, krijgt 20% van de patiënten die met het 4-maandenregime werden behandeld, en 5% van degenen die het 6-maandenregime volgden, alsnog een terugval. Het is daarom belangrijk dat er meer betrouwbare, niet-invasieve biomarkers beschikbaar komen om genezing te evalueren. In dit kader is aangetoond dat een negatieve [^{18}F]FDG-PET/CT een voorspellende waarde heeft tegen TBC-terugval (36).

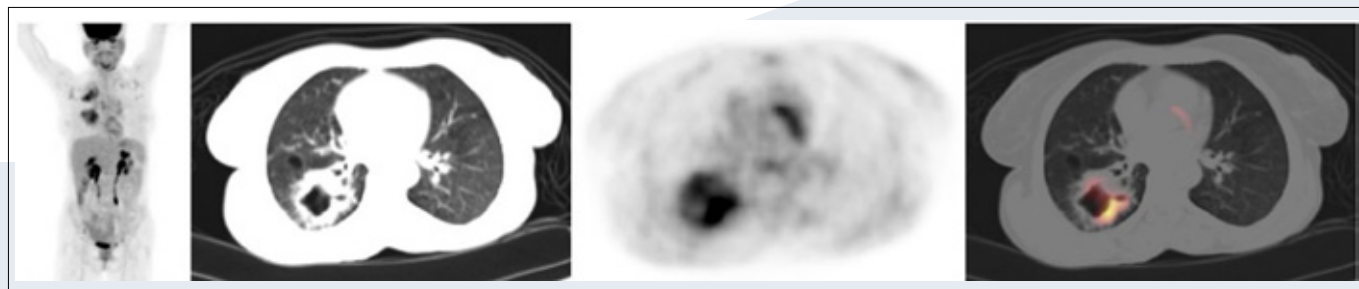
Figuur 6 illustreert een representatief geval van een patiënt met geneesmiddelgevoelige TBC die de standaard 6-maanden eerstelijnsbehandeling onderging volgens de Zuid-Afrikaanse richtlijnen. Hoewel de behandeling als voltooid werd beschouwd, toonde een opvolgende [^{18}F]FDG-PET/CT-scan resterende metabole activiteit. De patiënt kreeg vervolgens vier maanden na het stoppen van de

behandeling een terugval (36).

Figuur 6 illustreert een representatief geval van een patiënt met geneesmiddelgevoelige TBC die de standaard 6-maanden eerstelijnsbehandeling onderging volgens de Zuid-Afrikaanse richtlijnen. Hoewel de behandeling als voltooid werd beschouwd, toonde een opvolgende [^{18}F]FDG-PET/CT-scan resterende metabole activiteit. De patiënt kreeg vervolgens vier maanden na het stoppen van de behandeling een terugval (36).

PET beeldvorming in onderzoek naar geneesmiddelen tegen tuberculose

In het recent gepubliceerde perspectiefartikel (10) wordt het belang van PET/CT in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen tuberculose benadrukt. Deze techniek levert vooral op niet-invasieve wijze realtime-inzichten in ziekteprogressie en behandelingsrespons. Tijdens klinische studies biedt [^{18}F]FDG-PET/CT kwantificeerbare biomarkers, zoals SUV-waarden en totale laesie glycolyse (TLG), die een objectieve beoordeling van de ziektelast en de effectiviteit van therapie weergeven (10). Naast de evaluatie van nieuwe therapeutische behandelregimes is [^{18}F]FDG-PET/CT voorgesteld als een niet-invasieve biomarker om de effectiviteit van verkorte



Figuur 6. Een [^{18}F]FDG-PET/CT scan van een 65-jarige, mannelijke roker zonder HIV-co-infectie, na therapie. De laesie in de rechterlong vertoonde residuële metabole activiteit. Na 4 maanden ontwikkelde deze patiënt symptomen en werd recidief aangetoond met een positieve microbiële kweek. Herprint met toestemming (36).

behandelschema's te onderzoeken (36). Deze mogelijkheid om betrouwbare vroege eindpunten te leveren is van bijzonder groot belang, gezien de dringende noodzaak om af te stappen van langdurige, uniforme behandelingsregimes. Preklinisch onderzoek heeft bovendien de veelzijdigheid van PET aangetoond, zoals het gebruik van [^{18}F]FDG $\mu\text{PET/CT}$ -beeldvorming voor longitudinale, compartiment-specifieke opvolging van infectie. Nog belangrijker is dat ongeëvenaarde farmacokinetische en farmacodynamische gegevens kunnen worden verkregen wanneer testgeneesmiddelen worden gelabeld met PET-radionucliden (38). Zo kunnen kandidaat-antibiotica bijvoorbeeld worden gelabeld met koolstof-11, wat visualisatie mogelijk maakt van de penetratie van geneesmiddelen in necrotische granulomen, longholten en extrapulmonale locaties zoals het centrale zenuwstelsel (39). De lezer wordt verwezen naar uitstekende reviews over dit onderwerp (39,40). Deze aspecten zijn cruciaal voor therapeutische effectiviteit, maar blijven vaak onzichtbaar bij op plasma-gebaseerde studies omtrent farmacokinetiek. Daarnaast maakt preklinische PET/CT-technologie meer ethische en efficiënte studieopzetten mogelijk, in overeenstemming met de 3Vs (*Vervanging, Verfijning, Vermindering*), en ondersteunt het de vroege uitsluiting van ineffektieve geneesmiddelen (10). Deze benadering heeft belangrijke discrepanties aan het licht gebracht tussen plasmaconcentraties en daadwerkelijke penetratie in laesies, wat verklaart waarom sommige behandelingen er niet in slagen om infectiehaarden volledig te steriliseren. PET-gebaseerde uitkomsten dienen dan ook niet alleen om de afgifte van antibiotica te valideren, maar ook om rationeel geneesmiddelontwerp te ondersteunen, dosisselectie te optimaliseren en

combinatiestrategieën te informeren die gericht zijn op het overwinnen van laesie-specifieke barrières (10). Met het oog op de toekomst staat de integratie van nieuwe pathogeengerichte tracers, long-axis field of view PET en AI-gestuurde radiomics op het punt de ontwikkeling van tuberculosegeneesmiddelen verder te transformeren. Deze innovaties kunnen zorgen voor een hogere gevoeligheid, een lagere stralingsbelasting voor patiënten, en de ontdekking van nieuwe biomarkers die verder gaan dan eenvoudige SUV-metingen. Toch blijven harmonisatie van PET-acquisitieprotocollen, validatie en verificatie van beeldvormings-uitkomsten ten opzichte van microbiologische referenties van cruciaal belang, alsook de verbeterde toegang tot radio-chemische faciliteiten. Alles bij elkaar genomen is PET-beeldvorming niet langer een randverschijnsel in TBC-onderzoek: het ontwikkelt zich tot een centrale pijler van precisiegeneesmiddelenontwikkeling en is een onmisbare aanvulling op wereldwijde inspanningen om tuberculose te bestrijden.

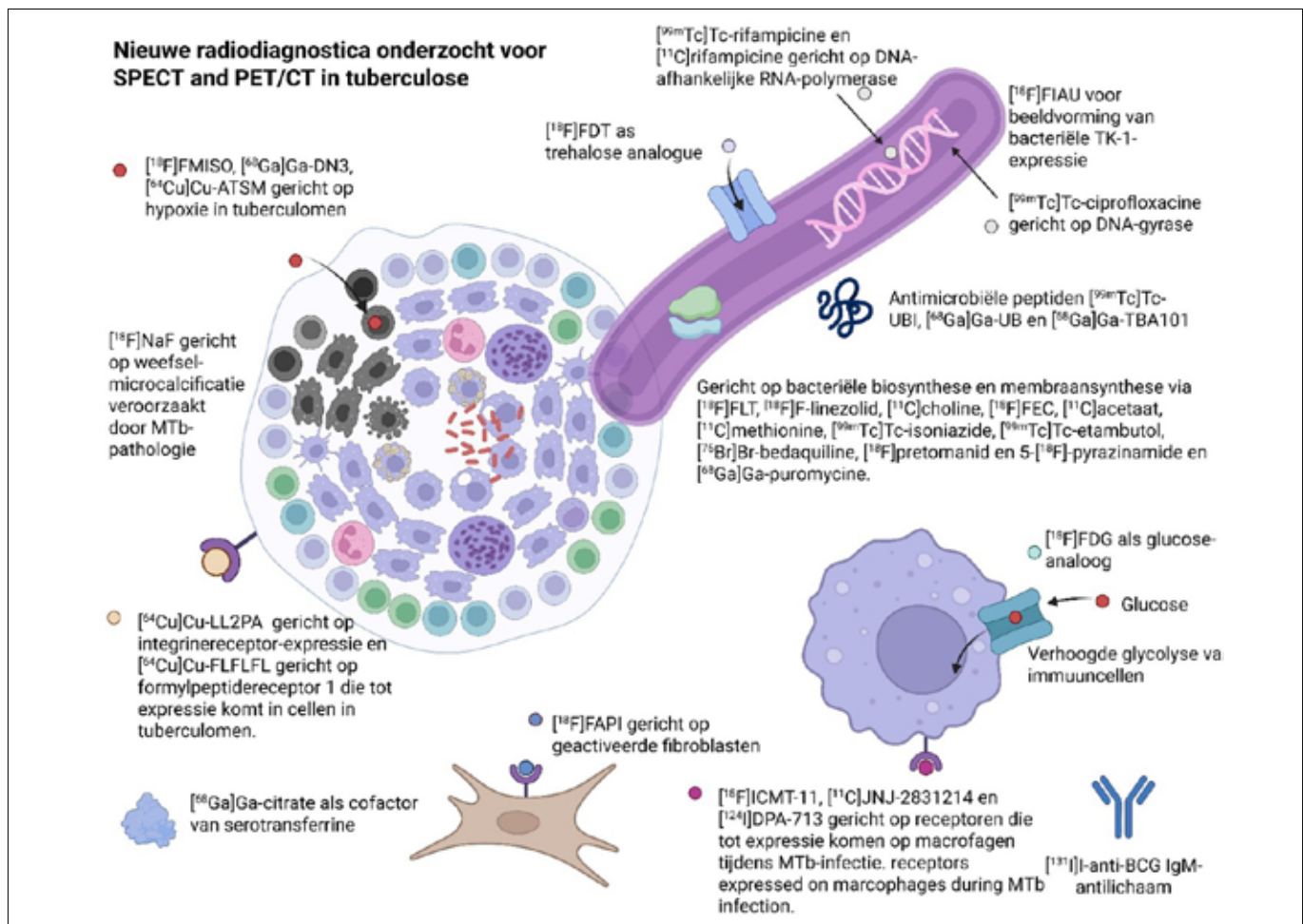
PET-tracers in ontwikkeling

Hoewel [^{18}F]FDG-PET/CT een waardevol hulpmiddel is voor de diagnose van tuberculose in haar diverse manifestaties, is het belangrijk om te beseffen dat er nog steeds uitdagingen bestaan. Zo is [^{18}F]FDG specifiek en kan het verhoogde opname vertonen bij andere aandoeningen zoals sarcoïdose, maligniteiten, andere infecties en steriele ontstekingen. Daarom is [^{18}F]FDG-PET/CT meestal vooral nuttig om actieve TBC uit te sluiten, maar vereist een positieve scan doorgaans aanvullende diagnostiek ter bevestiging (41,42). De huidige ontwikkeling van radiofarmaca richt zich op verschillende kernthema's: middelen met specifieke affiniteit voor *Mycobacterium tuberculosis*

(MTb), tracers die gericht zijn op specifieke componenten van het TBC-granuloom, voor hypoxie en neovascularisatie, en verbindingen die fibrotische veranderingen als gevolg van TBC-pathologie zichtbaar maken (10,15).

Figuur 7 geeft een overzicht van opkomende targets, waaronder MTb-specifieke markers, kenmerken geassocieerd met tuberculomen, en indicatoren van immuunactivatie en door infectie aangedreven verhoogde metabole activiteit. In dit perspectief richten we ons op de drie meest veelbelovende kandidaat tracers, die volgens ons een duidelijk pad hebben naar directe klinische toepassing.

De peptide-gebaseerde radiofarmaca [$^{99\text{m}}$ Tc-Ubiquidine (UBI) en [^{68}Ga]Ga-Ubiquidine binden selectief aan negatief geladen componenten van de (myco)bacteriële celwand en maken zo gebruik van de elektrostatische verschillen. Hun labelingsprocedures zijn eenvoudig en robuust, waardoor ze gemakkelijk geproduceerd kunnen worden in een radio-farmaceutische site van ziekenhuizen, zonder behoefte aan geavanceerde GMP-faciliteiten. In tegenstelling tot [^{18}F]FDG-PET/CT bieden UBI-derivaten de mogelijkheid om echte pathogeen-specifieke beeldvorming uit te voeren en rechtstreeks de bacteriën te binden. Preklinische studies en vroege klinische onderzoeken hebben een snelle opname in laesies aangetoond, met een gunstige biodistributie en lage achtergrondactiviteit. Dit maakt UBI bijzonder aantrekkelijk om actieve mycobacteriële infecties te onderscheiden van steriele ontsteking of maligniteiten. De specificiteit van UBI betekent dat het een waardevolle aanvulling kan zijn bij moeilijke diagnostische vraagstukken. De aanvullende waarde is voornamelijk hoog in patiënten met extrapulmonale TBC



Figuur 7. Overzicht van opkomende targets, waaronder MTb-specifieke markers, kenmerken geassocieerd met tuberculomen, en indicatoren van immuun-activatie en door infectie aangedreven verhoogde metabole activiteit (10,15).

en onduidelijke pulmonaire noduli, waar [¹⁸F]FDG-PET/CT misleidend kan zijn. Huidige inspanningen zijn gericht op het verder ontwikkelen van PET-geoptimaliseerde UBI-analogen (in plaats van SPECT) om de gevoeligheid en kwantitatieve nauwkeurigheid te verbeteren (43-45).

Fibroblast activatie proteïne inhibitoren (FAPi) vormen een nieuwe groep radiofarmaca die oorspronkelijk zijn ontwikkeld voor de oncologie. Zij richten zich op het fibroblast activatie eiwit, dat tot expressie komt in fibroblasten die betrokken zijn bij weefselvervorming en fibrose. Bij tuberculose zijn fibroblasten zeer actief binnen TBC-granulomen en

tijdens post-infectieuze pulmonale fibrose, waardoor ze een onbedoeld maar relevant doelwit vormen. Klinische casusrapporten hebben opname van [⁶⁸Ga]Ga-FAPi en [¹⁸F]Fluoro-FAPi beschreven in laesies die aanvankelijk als maligne werden beschouwd, maar later via biopsie werden bevestigd als tuberculose (46). Deze bevinding biedt zowel kansen als beperkingen: FAPi-PET/CT is niet pathogeen-specifiek, maar wel zeer gevoelig voor fibrotische vervorming. Daarom kan FAPi-beeldvorming nuttig zijn voor het beoordelen van langetermijnevolgen van TBC, waaronder structurele longschade en fibrose, die steeds

meer worden erkend als belangrijke factoren in de post-TBC morbiditeit. In onderzoeksverband verschaft FAPi inzicht in de fibrotische patiëntrespons en kan het een aanvulling vormen op bacteriële tracers zoals UBI of 2'-fluoro-2'-deoxytrehalose (FDT). Toekomstige studies dienen de mogelijkheid te onderzoeken om actieve infectie te onderscheiden van post-infectieuze fibrose, evenals het nut bij het monitoren van therapieën die gericht zijn op het voorkomen van chronische longaantasting (15,46,47). FDT fungeert als een trehalose-analoog dat inspeelt op het unieke trehalose-metabolisme van *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Trehalose is een cruciale voorloper

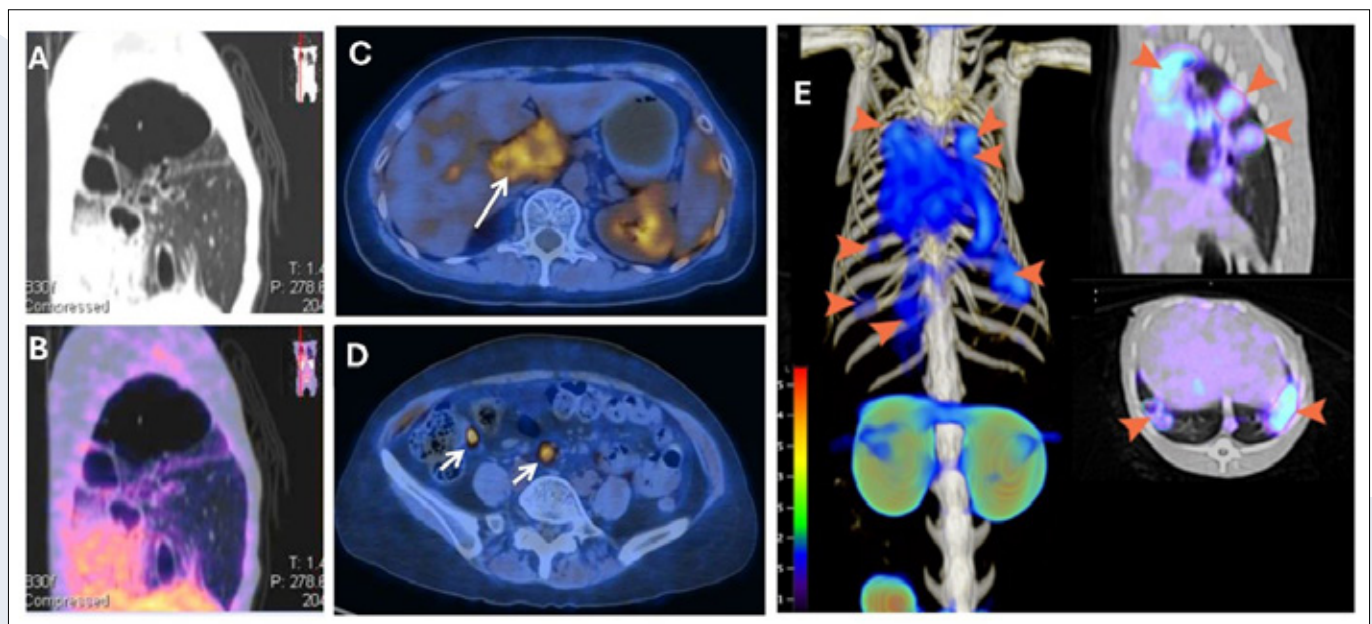
voor de biosynthese van glycolipiden in de celwand, waaronder cord factor en andere lipiden die gelinkt zijn aan virulentie. Omdat zoogdieren deze metabole route niet bezitten, biedt [^{18}F]FDT een zeer specifieke detectie van de MTb-belasting. Preklinische beeldvorming heeft een voorkeursopname aangetoond in geïnfecteerd weefsel, met minimale accumulatie in tumoren of locaties van steriele ontsteking. De potentiële klinische impact is aanzienlijk: een tracer die het bacteriële metabolisme weergeeft in plaats van ontsteking, kan dienen als een directe biomarker voor therapeutische effectiviteit, waardoor vroege bepaling van behandelresultaat - succes of falen - mogelijk wordt. Daarnaast kan [^{18}F]FDT-PET/CT door niet-invasieve kwantificatie van de bacteriële belasting patiënten helpen te stratificeren voor klinische studies met nieuwe geneesmiddelen, en de tijd verkorten die nodig is om de effectiviteit van behandelregimes te evalueren. Wat dit radiofarmacon

nog aantrekkelijker maakt, is dat het binnen een ziekenhuisomgeving geproduceerd kan worden uit [^{18}F]FDG en een single-kit vial binnen 90 minuten. Hoewel het onderzoek nog in een vroeg stadium zit en te vroeg is om een uitspraak te doen over effectiviteit bij tuberculose, behoort FDT tot de meest veelbelovende pathogeen-specifieke tracers die momenteel onderzocht worden (48).

Toekomstperspectieven

Het is waarschijnlijk dat [^{18}F]FDG-PET/CT het belangrijkste instrument zal blijven de om de totale ziektelast van TBC in kaart te brengen. Wanneer conventionele diagnostiek en beeldvorming (zoals thoraxradiografie of CT) geen duidelijke resultaten opleveren, kan [^{18}F]FDG-PET/CT in combinatie met radiomics en gerichte biopsie tot meer diagnostische duidelijkheid leiden. In moeilijk te behandelen gevallen kunnen opeenvolgende [^{18}F]FDG-PET/CT scans het metabool behandelverloop

volgen en aanhoudende activiteit opsporen die wijst op een verhoogd risico op terugval. Wel is het noodzakelijk om gestandaardiseerde klinische responscriteria te ontwikkelen die gekoppeld zijn aan microbiologische eindpunten, om [^{18}F]FDG-PET/CT effectief in te kunnen zetten voor de evaluatie aan het einde van de therapie. Dit vereist een gezamenlijke inspanning binnen de nucleaire geneeskunde om protocollen te harmoniseren, referentiewaarden te definiëren en PET-uitkomsten structureel te koppelen aan microbiologische data. Multicenter-samenwerking is essentieel om voldoende bewijskracht te genereren en implementatie in de kliniek te ondersteunen. Pathogeengerichte PET-tracers die de gastheerrespons negeren, zouden de zorg rond tuberculose drastisch kunnen veranderen. De ontwikkeling van [^{18}F]FDT is veelbelovend, maar klinische studies moeten eerst belangrijke eindpunten vaststellen, voordat deze tracer kan worden



Figuur 8. A) Een voorbeeld van [^{68}Ga]Ga-UBI PET (A-B) (41), [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT (C-D) (44) en in vivo evaluatie van [^{18}F]FDT (E) (48) in tuberculose patiënten (herprint onder de Creative Commons License (43,48)) (Herprint met toestemming (46)).

aangenomen als diagnostisch hulpmiddel voor persisterende TBC en voor het kwantificeren van *Mycobacterium tuberculosis*. Deze studies moeten aantonen dat [¹⁸F]FDT betrouwbaar actieve TBC onderscheidt van maligniteiten en steriele granulomen, zodat de afhankelijkheid van invasieve biopsieën wordt verminderd. Daarnaast moet de tracer een nauwkeurige inschatting van de bacteriële belasting mogelijk maken in plaats van enkel ontsteking weer te geven, wat een vroegtijdige stopzetting van de behandeling of betere, patiëntgerichte behandelregimes mogelijk maken. Ook moet [¹⁸F]FDT in staat zijn om residuele haarden te identificeren die nog bacterieel actief zijn en waarvoor een verlengde behandeling noodzakelijk is. De huidige labelingmethoden van [¹⁸F]FDT moeten bovendien in overeenstemming worden gebracht met de vereiste GMP-standaarden. Mogelijk biedt een methode waarbij [¹⁸F]FDG wordt omgezet in [¹⁸F]FDT via een vial-kit een aantrekkelijk alternatief. Updates in PET/CT-hardware naar long-axis field of view PET-alternatieven kunnen zorgen voor betere detectie van TBC-laesies en een hogere gevoeligheid in combinatie met kortere scantijden. Een lagere stralingsdosis is hierbij van groot belang, aangezien complexe diagnostische evaluaties vaak kwetsbare populaties betreffen, zoals kinderen. Dosisreductie zou dan ook de toegang tot PET/CT kunnen vergroten. Het integreren van PET met radiomics of andere vormen van kunstmatige intelligentie maakt het mogelijk om kenmerken te extraheren die verder gaan dan de standaard SUV, zowel voor [¹⁸F]FDG als voor [¹⁸F]FDT. Naast radiomics kan kunstmatige intelligentie kan voorspellende modellen ontwikkelen die meerdere PET-parameters

integreren - zoals dynamische opnamecurves, veranderingen tussen opeenvolgende scans en laesie-specifieke kinetiek - om vroegtijdig behandelvalen te identificeren. Een nauwkeurige toepassing van PET/CT voor de beeldvorming van tuberculose vereist geharmoniseerde acquisitie- en analysemethoden, evenals gevalideerde responscriteria die gekoppeld zijn aan microbiologische en kweekgegevens. Standaardisatie tussen centra is essentieel om verder te gaan dan toepassingen op één locatie en om wereldwijde implementatie mogelijk te maken. Ondertussen kan [¹⁸F]FDG-PET/CT al worden toegepast in de klinische praktijk voor goed onderbouwde indicaties, zoals de evaluatie van extrapulmonale TBC, biopsiebegeleiding, en de beoordeling van behandelrespons in diagnostisch complexe gevallen.

Conclusie

Een beknopt overzicht van de rol en het belang van nucleaire geneeskunde voor TBC-beeldvorming werd gepresenteerd, samen met recente ontwikkelingen richting TBC-specifieke beeldvormingsstrategieën. Met deze context in gedachten moet een toekomstig doel zijn om een gecoördineerde samenwerking tot stand te brengen tussen [¹⁸F]FDG-PET/CT en gevalideerde pathoogengerichte én gastheerrespons-tracers, ondersteund door geharmoniseerde protocollen en microbiologisch onderbouwde multicenter-onderzoeken. Een dergelijke geïntegreerde aanpak zal nauwkeurige, niet-invasieve diagnose mogelijk maken, betrouwbare kwantificatie van de bacteriële belasting opleveren, en voorspellende monitoring van de behandelrespons bij TBC ondersteunen. In de toekomst kunnen deze inspanningen een veilig kader scheppen om geavanceerde moleculaire beeldvorming te vertalen naar schaalbare en eerlijke klinische

toepassingen, die rechtstreeks inspelen op onvervulde diagnostische en monitoringbehoeften bij tuberculose.

Dankwoord

Dr. Janke Kleynhans wordt financieel ondersteund door het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen via een senior postdoctoraal mandaat (1226524N-7029).

Afbeeldingen werden opgesteld met een gelicentieerde versie (in eigendom van J. Kleynhans) van BioRender.com; publicatielicenties zijn beschikbaar op aanvraag. ♦

Referenties

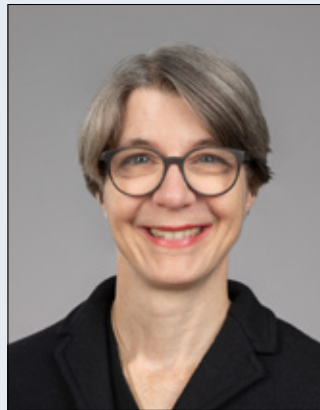
1. Haddad MB, Raz KM, Lash TL et al. Simple estimates for local prevalence of latent tuberculosis infection, United States, 2011-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(10):1930-3
2. Silva DS, Carvalho de Querizo Mello F, Migliori GB. Tuberculosis series 2020. *J Brasileiro D Pneumol*. 2020;46(2):1-2
3. Kim J, Keshavjee S, Atun R. Health systems performance in managing tuberculosis: analysis of tuberculosis care cascades among high-burden and non-high-burden countries. *J Glob Health*. 2019;9(10):010423
4. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PloS Med*. 2016; 13(10):e1002152
5. Berida T, Lindsley CW. Move over COVID, Tuberculosis is once again the leading cause of death from a single infectious disease. *J Med Chem*. 2024;37(24):21633-40
6. Cioboata R, Balteanu MA, Osman A et al. Coinfections in tuberculosis in low-and middle-income countries: epidemiology, clinical implications, diagnostic challenges, and management

- strategies – a narrative review. *J Clin Med*. 2025; 14(7):2154
7. Djibuti M, Mirvelsahvili E, Makharashvili N et al. Household income and poor treatment outcome among patients with tuberculosis in Gerogie: a cohort study. *BMC Pub Health*. 2014;14(88):1-7
 8. Hashmi HJ, Javed H, Jamil N. Emerging epidemic of drug resistant tuberculosis in vulnerable populations of developing countries. *Afr Health Sci*. 2017;17(2):599-602
 9. Wu S, Litvinjenko S, Magwood O et al. Defining tuberculosis vulnerability based on an adapted social determinants of health framework: a narrative review. *Global Public Health*. 2023;18(1):2221729
 10. Kleynhans J, Gouws AC, Ebenhan T. PET imaging of mycobacterial infection: transforming the pipeline for tuberculosis development. *NPJ Imaging*. 2025;3:22
 11. Ggrzelak EM, Choules MP, Gao W. Et al. Strategies in anti-mycobacterium tuberculosis drug discovery based on phenotypic screening. *J Antibiotics*. 2019;72:719-28
 12. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanism in M.Tuberculosis: an update. *Arch Toxicol*. 2016; 90(7):1585-604
 13. Miranda MS, Breiman A, Allain S et al. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for bacteria? *Clin Dev Immunol*. 2012;139127
 14. Cronan MR. In the thick of it: formation of the tuberculous granuloma and its effects on host and therapeutic responses. *Front Immuno*. 2022;13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.820134
 15. More S, Marakalala MJ, Sathekege M. Tuberculosis: role of nuclear medicine and molecular imaging with potential impact of neutrophil-specific tracers. *Front Med*. 2021; 8:758636
 16. Yu WY, Lu PX, Assadi M et al., Updates on [18F]FDG PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant Imaging Med Surg*. 2019; 9(6):1132-46
 17. Chun ES, Johnson WC, Aldridge BB. Types and functions of heterogeneity in mycobacteria. *Nat Rev Microbiol*. 20(9):529-41
 18. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis*, 78(2):47-55
 19. Kontsevaya I, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Updated on the diagnosis of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30:115-1122
 20. Acharya B, Acharya A, Gautam S et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Reports*. 2020;47:4065-75
 21. Ankrah AO, Van der Werf, TS, De Vries EFJ et al. PET/CT imaging of mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Transl Imaging*. 2016;4:131-44
 22. Machuca I, Vidal E, De la Torre-Cisneros J. Et al. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:366-74
 23. Reynolds J, Heysell SK. Understanding pharmacokinetics to improve tuberculosis treatment outcome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:813-23
 24. Evans S, Butler JR, Mattilla JT, et al. Systems biology predicts that fibrosis in tuberculous granulomas may arise through macrophage-to-myofibroblast transformation. *PloS Comput Biol*. 2020;16:e1008520
 25. Peloquin CA, Davies GR. The treatment of tuberculosis. *Clin Pharm Therap*. 2021;110:1455-66
 26. Chin KL, Anibarro L, Chang ZY et al. Impacts of MDR/CR-TB on the global tuberculosis epidemic: challenges and opportunities. *Curr Res Microb Sci*. 2024;7:100295
 27. ECDC, WHO 2025. <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/surveillance>
 28. Dadu A, Yediilbayev A, Migliori GB et al. PASS to End TB in Europe: Accelerated efforts on prevention and systematic screening to end tuberculosis in the WHO european region by 2030. *Int J Infect Disease*. 2024; 106980
 29. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Europ Resp Journal*, 2014;44:23-63
 30. Kherabi Y, Pedersen OS, Lange C. Et al. Treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;89:101380.
 31. Heemserk D, Caws M, Marais B et al. Tuberculosis in Adults and Children. Springer: London. ISBN: 978-3-319-19131-7
 32. Yayan J, Rasche K, Franke KJ, Windisch W, Berger M et al. FDG-PET-CT as an early detection method for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24:2022. DOI: 10.1186/s12889-024-19495-6
 33. Bomanji J, Sharma R, Mittal BR. Et al. PET/CT features of extrapulmonary tuberculosis at first clinical presentation: a cross-sectional observational 18F-FDG imaging study across six countries. *European Resp J*. 2020;55:1901959
 34. Priftakis D, Riaz S, Zumla A. Et al. Towards more accurate 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) imaging in active and latent

- tuberculosis. *Int J Infect Disease*. 2020;92:S85-S90
35. Yu W-Y, Lu P-X, Assadi M, Huang X-L, Skrahin A. et al. 2019. Updates on [18F]FDG PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant Imaging Med Surg*, 9(6): 1132-1146. DOI: 10.21037/qims.2019.05.24
36. Kim IJ, Lee JS, Kim SJ, Kim YI, Jeong YJ, Jun S et al. 2008. Double-phase 18F FDG pET/CT for determination of pulmonary tuberculoma activity. *EJNMMI*, 35: 808-814. DOI: 10.1007/s00259-007-0585-0
37. Gowus AC, Kruger HG, Gheysens O, Zeevaart JR et al. Antibiotic-derived radiotracers for Positron Emission Tomography: Nuclear or "Unclear" infection imaging? *Angew Chem Int Ed Engl*.2022. 61(45):e202204955
38. Tucker EW, Gugliere-Lopez B, Ordonez AA et al. Noninvasive 11C-rifampin positron emission tomography reveals drug biodistribution in tuberculous meningitis. *Sci Trasl Med*, 10(470): eaau0965
39. Odonez AA, Sellmyer MA, Gowrishankar G et al. Molecular imaging of bacterial infections: overcoming the barriers to clinical translation. *Sci Transl Med*, 11:508
40. Ordonez AA, Tucker EW, Anderson CJ. Et al. Visualizing the dynamics of tuberculosis pathology using molecular imaging. *J Clin Invest*, 131(5):e145107
41. Lawal IO, Fourie BP, Mathebula M et al. 18F-FDG PET/CT as a noninvasive biomarker for assessing adequacy of treatment and predicting relapse in patients treated for pulmonary tuberculosis. *J Nucl Med*.2020;61:412-7
42. Ismaila A, Lawal I, Mokoala K, Hikvam C, Mathebual M et al., 2023. Can FDG PET/CT be used to optimize the treatment of patients with pulmonary tuberculosis? *World J Nucl Med*, 22(02): 152-170. DOI: 10.1055/s-0043-1769948
43. Ebenhan T, Venter J, Zeevaart JR, Sathekge M. Role and value of (68Ga)Ga-ubiquitin PET/CT imaging of tuberculosis and exploratory bench-to-bedside investigation. *J Nucl Med*, 65:241132
44. Marjanovic-Painter B, Kleynhans J, Zeevaart JR. Et al. A decade of ubiquitin development for PET imaging of infection: a systematic review. *Nucl Med Biol*, 2022;4:116-7
45. Ebenhan T, Venter J, Zeevaart JR et al. Role and value of (Ga-68} Ga-ubiquitin PET/CT imaging of tuberculosis – an exploratory bench-to-bedside investigation. *J Nucl Med*, 2024;65:241132
46. Gu B, Luo Z, He X et al. 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT images in a patient with extrapulmonary tuberculosis mimicking malignant tumor. *Clin Nucl Med*, 2020;45:865-7
47. Jiang CZ, Ye H. 18F-FAPI PET/CT imaging in a patient with multisystemic tuberculosis. *Int J Infect Disease*. 2023;137:714-72
48. Khan RMN, Ahn YM, Marriner GA. Et al. Distributable, metabolic PET reporting of tuberculosis. *Nature Comm*. 2024;15:5239

Treatment and follow-up of vascular graft and endograft infection: Delphi consensus document'

Interview with Ilse Kouijzer and Barbara Hasse



Ilse Kouijzer, MD, PhD (left) is an infectious disease physician at the department of Infectious Diseases, Radboudumc, Nijmegen, and first author of this paper. She has a special interest in vascular graft infections and endocarditis.

Professor Barbara Hasse, MD, PhD (right), is a senior physician at the Department of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology at the University Hospital of Zürich. Her research also focuses on (among others) cardiovascular infections.

Our care is based on evidence-based practice, with recommendations for diagnostic work-up derived from national or European guidelines. However, when it comes to medical imaging in suspected infections of vascular grafts, this remains a largely unexplored area, despite a clear clinical need for imaging. [¹⁸F]FDG-PET/CT scans are performed at various stages during diagnosis and follow up, but there are few solid studies on which guidelines can rely. You have chosen an approach that may serve as an important next step in addressing this knowledge gap.

Last summer, an article of yours was published, entitled 'Treatment and follow-up of vascular graft and endograft infection: Delphi consensus document'(1). In this article, a consensus is reached using the Delphi method. Could you briefly summarise the key findings of the article?

The consensus focused on antimicrobial treatment, surgical management, and follow up of vascular graft and endograft infections (VGEI). Experts agreed that empirical therapy should be initiated only in complicated cases (e.g. sepsis, bleeding) or when diagnostics are delayed, and that treatment must be tailored to anatomical site and risk factors. Duration of antimicrobial therapy should be individualised, with six weeks recommended after complete graft removal, and longer therapy if prosthetic material remains, or in the presence of virulent pathogens. Almost unanimous consensus was reached on contrast-enhanced CT as the preferred follow-up imaging modality, complemented by [¹⁸F]FDG-PET/CT in selected cases (e.g. low-grade infection). A structured follow up strategy with integrated clinical, laboratory, and imaging assessments was recommended. Overall, the study provides practical,

multidisciplinary guidance where robust trial data are lacking.

How does the Delphi method work in practice?

Experts in the field of vascular graft infection were invited to participate in the Delphi survey and after accepting the invitation they participated in four Delphi rounds. A questionnaire was developed by a core group of experts and the Delphi survey was conducted via the online platform Survey Monkey. Panel members rated each statement/question using a five-point Likert scale (1= strongly agree, 2= agree, 3= neutral, 4= disagree, 5= strongly disagree, with an additional option to select 6= abstain). A comment field was provided to suggest modifications or for feedback. After each Delphi round, the list with statements/questions was revised based on the panel feedback including the free-text suggestions to ensure that the final consensus reflected the collective

expertise and judgement of the full panel. After each round, the internal consistency of the assessment tool was measured using Cronbach's alpha coefficient, which reflects the level of correlation among a set of items, ranging from 0 (no consistency) to 1 (perfect consistency) with finally consensus defined as a Cronbach's alpha value of >0.80.

Is this the first time you have used this method? And how long has it been in use?

For Ilse, this was the first time applying the Delphi method; Barbara had prior experience as a Delphi panellist. The method itself dates back to the 1950s, originally developed by Helmer and Dalkey at RAND for military decision-making. Since then, it has been widely adopted in health sciences to structure expert consensus where high-level evidence is lacking. The Delphi method is named after the oracle on the island of Delphi in Greece, which was believed to accurately predict the future.

How long did this process take, from developing the statements to publishing the results?

We started the development of the questionnaire and the expert selection in April 2024. The first Delphi round started in June 2024 and the fourth and final round was in November 2024. In December and January 2025 we analysed the data. The first version of the manuscript was submitted in April 2025 and the revised version was accepted for publication in July 2025.

During the process, opinions from various experts are gathered on a number of statements. Are these opinions weighted, for instance based on years of experience in the field, or does each panel member have an equal vote?

Selection of the experts was based on clinical and/or research experience in vascular graft infection and experts

were from various countries. Experts were defined as clinicians actively managing vascular graft infection cases with at least five years of experience, or researchers with at least five years experience and at least one PubMed-indexed publication in the field. The votes per panel member were equal and not depending on exact experiences.

How are the experts selected? Is there a protocol for this? Can people apply or express interest in participating?

The panel was composed of experts nominated by the ESGIAI core group, chosen from professional networks and based on demonstrated clinical or research expertise in VGEI. There was no open application process or standardised protocol, but efforts were made to ensure broad international and multidisciplinary representation.

How does this type of consensus compare to other methods of practicing evidence-based medicine? How would you rate the strength of evidence compared to other types of guidelines?

The Delphi method generates structured expert consensus in areas with limited trial data. While it does not reach the evidentiary strength of randomised controlled trials, systematic reviews, or meta-analyses, it is more robust than individual expert opinion or narrative reviews. Unlike formal guideline development (e.g. ESVS 2020, AHA 2016), which grade evidence systematically, Delphi consensus relies primarily on expert experience and iterative agreement. Therefore, it should be regarded as moderate-level evidence: pragmatic and implementable, but still requiring validation by future prospective studies.

Besides, while this is not an official objective of the Delphi procedure, it provides a platform for professionals to engage in discussions about

best practices. Professionals can come together based on reasoned arguments and align on the core topic.

In your view, what are the disadvantages of the Delphi method?

On statements with some division over several rounds, it is difficult to reach consensus. Also, the number of statements should be balanced as too many statements in the questionnaire may lead to less response. The method cannot replace randomised trials and remains subject to expert bias. Another limitation in this study was underrepresentation of some specialties (e.g. interventional radiology) and lack of patient perspectives.

Is there a protocol or manual available for those interested in applying this method?

A recent paper on the Delphi method and an interdisciplinary standardised report was very helpful: Niederberger M. et al. Delphi studies in social and health sciences- Recommendations for an interdisciplinary standardized reporting (DELPHISTAR). Results of a Delphi study (2).

Which follow-up questions remain unanswered and might be addressed in a next round?

Unresolved issues include optimal duration of suppressive antimicrobial therapy (SAT) and standardised criteria for its discontinuation, as well as the role of PET/CT and other imaging during long-term follow up. Further questions concern individualised surgical strategies (e.g. graft-preserving versus radical approaches) and pathogen-specific antimicrobial regimens where current agreement was weaker. These areas represent important research gaps for future Delphi rounds or prospective studies. ♦

References

1. Kouijzer Ilse J.E. et al., Treatment and follow-up of vascular graft and endograft infection: Delphi consensus document, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.07.020>.
2. Niederberger M. et al., Delphi studies in social and health sciences - Recommendations for an interdisciplinary standardized reporting (DELPHISTAR). Results of a Delphi study. 2024, PLoS ONE 19(8): e0304651



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@eskbwinterswijk.nl
dr. J.M.H. de Klerk
johndeklerk@gmail.com

Redactie

drs. J. Emmering
drs. E. Ghariq
dr. D. Henssen
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
MA K. Poelma-Tap
dr. M. Pool
dr. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie

drs. Anuska Muijres
T: 0475 597151
E: anuska@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

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

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Annemieke Peeters

Open Access

In samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor
Nucleaire Geneeskunde wordt TvNG in een Open Access-
vorm worden aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 48

Nummer 1: 18 maart 2026
Nummer 2: 24 juni 2026
Nummer 3: 23 september 2026
Nummer 4: 23 december 2026

Aanleveren kopij, jaargang 48

Nummer 1: 1 januari 2026
Nummer 2: 1 april 2026
Nummer 3: 1 juli 2026
Nummer 4: 1 oktober 2026

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Adviesraad

prof. dr. F. Barkhof
prof. dr. R.J. Bennink
prof. dr. R. Boellaard
prof. dr. J. Booij
prof. dr. E.F.I. Comans
prof. dr. P.H. Elsinga
prof. dr. L.F. de Geus-Oei
prof. dr. A.W.J.H. Glaudemans
prof. dr. M. Gotthardt
prof. dr. N.H. Hendrikse
prof. dr. M.G.E.H. Lam
prof. L. Mortelmans
prof. dr. F.M. Mottaghy
prof. dr. D. Oprea-Lager
prof. dr. W.J.G. Oyen
prof. dr. R.M. Pijnappel
prof. dr. W.M. Prokop
prof. dr. E.A. van Royen
prof. dr. R.H.J.A. Slart
prof. dr. F.A. Verburg
prof. dr. J.F. Verzijlbergen
prof. dr. E.F.J. de Vries
prof. dr. J.E. Wildberger
prof. dr. A.D. Windhorst

Cursus- en congresagenda

2026

3^e DHSG congres - Dutch Hyperparathyroid Study Group

15 Januari, 2026, Leiden, Nederland, <https://dutchparathyroid.com/dhsgcongres/>

SNMMI Mid-Winter & ACNM Annual Meeting

22 - 24 Januari, 2026, Orlando, USA, <https://snmmi.org/MWM/MWM/Home.aspx>

EANM Focus 7: Molecular imaging for a personalized treatment in Alzheimer's disease

5 - 7 February, 2026, Palma de Mallorca, Spain, <https://focusmeeting.eanm.org/>

WFNMB 2026 - 14th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

13 - 16 February, 2026, Cartagena de Indias, Colombia, <https://wfnmb2026.com/en/welcome/>

14th ECCN - European Conference on Clinical Neuroimaging

23 - 25 March, 2026, Ghent, Belgium, <https://www.euroccn.com/>

BNMS Annual Spring Meeting 2026

20 - 22 April, 2026, Manchester, UK, <https://www.bnms.org.uk/events/EventDetails.aspx?id=1773302&group=>

56th ANZSNM ASM - Annual Scientific Meeting

15 - 17 Mei, 2026, Canberra, Australia, <https://www.anzsnm.org.au/news-events/2026-annual-scientific-meeting/>

SNMMI annual meeting: Discover our latest molecular imaging innovations

30 Mei - 2 Juni, 2026, Los Angeles, USA, <https://events.siemens-healthineers.com/snmmi>

ICIS 2026 - 25th International Cancer Imaging Society Meeting

23 - 25 September 2026, The Europa Hotel Belfast, Northern Ireland, <https://icimatingsociety.org.uk/events/annual-conference/>

EANM 2026 - 39th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

17 - 21 October, 2026, Vienna, Austria, <https://eanm.org/congress-scientific-events/eanm26/>