

University of Groningen

## Role of FDG-PET/CT in the evaluation of infectious and inflammatory disease

Pijl, Jordy

DOI:  
[10.33612/diss.791749362](https://doi.org/10.33612/diss.791749362)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Pijl, J. (2023). *Role of FDG-PET/CT in the evaluation of infectious and inflammatory disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.791749362>

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# APPENDICES

**Nederlandse samenvatting | Dutch  
summary**

**List of Publications**

**Dankwoord**

**Curriculum vitae**



## SAMENVATTING

In **Hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven over de manier waarop Positron Emissie Tomografie (PET) met radioactieve glucose werkt (18F-FDG), en hoe deze techniek gebruikt kan worden bij de diagnose van verschillende infectieziekten en inflammatoire aandoeningen. Omdat veel infectieuze en inflammatoire processen witte bloedcellen en andere ontstekingscellen aantrekken, en deze cellen vaak meer glucose verbruiken dan omliggende weefsels, zijn deze processen vaak goed te zien met FDG-PET/CT. Een overzicht van de verschillende hoofdstukken wordt ook kort besproken.

In **Hoofdstuk 2** wordt een beschrijvend artikel uitgelicht over de mogelijkheden van PET/CT voor een gepersonaliseerde behandeling van infectieziekten. Dit hoofdstuk kan gezien worden als een uitgebreide introductie van het proefschrift, aangezien veel verschillende infectieziekten besproken worden. Het gaat onder andere over bloedvergiftiging (bacteriëmie) zonder duidelijke oorzaak, infectieuze endocarditis, vaatprothese infecties, spondylodiscitis, en geïnfecteerde cysten. Opkomende technologische verbeteringen zoals Total Body PET/CT en infectie-specifieke radiotracers worden ook besproken.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een retrospectieve studie over factoren die de diagnostische opbrengst van FDG-PET/CT beïnvloeden bij patiënten met een bacteriëmie. In deze studie werden 185 patiënten met een bacteriëmie geïncludeerd, die een FDG-PET/CT onderzoek hadden ondergaan om de infectiebron te bepalen. Bij 120 van de 185 patiënten (65%) kon de bron van infectie gevonden worden op FDG-PET/CT, met een hoge sensitiviteit (80.2%) en specificiteit (79.6%). De kans om het infectiefocus middels FDG-PET/CT te vinden werd kleiner als patiënten langer dan 7 dagen met antibiotica waren behandeld. Bij een antibiotische behandelduur van 0 tot 7 dagen, werd bij 71% van de patiënten met bloedvergiftiging een infectiefocus gevonden. Bij 8 tot 14 dagen was dit bij 52% van de patiënten het geval. Als patiënten langer dan 22 dagen werden behandeld, werd in maar 38% van de gevallen een infectiefocus gevonden. De kans om de infectiebron te vinden met FDG-PET/CT was ook kleiner bij patiënten met een Enterokokken bacteriëmie.

Twee hoofdstukken in dit proefschrift gaan over Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (ADPKD). Dit is een ziekte waarbij patiënten progressieve cystevorming in hun nieren en lever hebben, wat uiteindelijk tot nier- of leverfalen kan leiden. Ongeveer de helft van de ADPKD patiënten ontwikkelt op een gegeven moment een cyste-infectie. Dit is lastig te diagnosticeren met conventionele beeldvorming.

In **Hoofdstuk 4** wordt een studie beschreven over 30 patiënten met ADPKD die een FDG-PET/CT onderzoek hebben ondergaan omdat ze verdacht werden van een mogelijke cyste-infectie. Bij 24 van de 30 patiënten werd de infectiebron gevonden middels FDG-PET/CT. Bij 19 van de 30 patiënten was er inderdaad sprake van een cyste-infectie. FDG-PET/CT had een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 75% voor het diagnosticeren van een cyste-infectie. Bij 63% van de patiënten zorgde de FDG-PET/CT uitslag ook voor veranderingen in het antibiotisch beleid: bijvoorbeeld een switch naar fluoroquinolonen, een lipofiel antibioticum wat makkelijker de vettige cyste-wanden kan passeren.

**Hoofdstuk 5** betreft een pictorial essay over het gebruik van FDG-PET/CT bij cyste-infecties. De FDG-PET/CT beelden van vijf interessante casussen worden besproken: twee echt positieve casussen, één echt negatieve, één fout positieve en één fout negatieve casus. De klinische indicaties om FDG-PET/CT te verrichten bij cyste-infecties en mogelijke oorzaken voor fout-positieve of fout-negatieve resultaten worden ook besproken, evenals mogelijke consequenties voor de behandeling.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een case-study over drie patiënten met het syndroom van Lemierre die een FDG-PET/CT scan hebben ondergaan. Dit is een zeldzaam syndroom waarbij patiënten na een keelontsteking een bacteriëmie en bloedstolsel in hun halsader ontwikkelen, met vaak ook infectieuze strooihaarden. *Fusobacterium necrophorum* is meestal de veroorzakende bacterie, maar andere bacteriën zijn ook mogelijk. De conventionele beeldvorming wordt vergeleken met FDG-PET/CT, evenals de behandelconsequenties en uitkomsten.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een retrospectieve studie over het gebruik van FDG-PET/CT bij patiënten met een bloedvergiftiging (bacteriëmie) die liggen opgenomen op de intensive care. 30 patiënten die ten tijde van hun verblijf op de IC een FDG-PET/CT scan hadden ondergaan vanwege de verdenking op een infectie, werden geïncludeerd. Bij 21 patiënten werd middels FDG-PET/CT een infectiefocus gevonden, wat bij 14 van hen consequenties voor de behandeling had, zoals percutane drainage of een operatie. FDG-PET/CT had een sensitiviteit van 91% en specificiteit van 88% voor het vinden van een infectiefocus. De kwaliteit van de PET-beelden, gebaseerd op een 3-punts Likert schaal, was statistisch significant geassocieerd met het vinden van een infectiefocus. De meest voorkomende redenen van een slechtere beeldkwaliteit waren een verkeerde voorbereiding op de FDG-PET/CT (bijvoorbeeld; het niet stoppen van intraveneuze glucosetoediening in ieder geval 6 uur voorafgaand aan de procedure, wat ook makkelijk over het hoofd gezien kan worden bij IC patiënten als ze aan veel verschillende pompen liggen), en nierfalen, wat leidt tot verminderde achtergrondklaring van FDG. Omdat IC patiënten continu moeten worden gemonitord, biedt een verkorte scantijd met total body PET/CT systemen grote voordelen voor deze patiëntencategorie, ook op logistiek gebied. Er werden bij het scannen van de 30 patiënten geen complicaties gemeld.

**Hoofdstuk 8** beschrijft een retrospectieve kwantitatieve studie over de klinische implicaties van verhoogde FDG opname in het beenmerg en de milt bij patiënten met een bacteriëmie die FDG-PET/CT hebben ondergaan. Deze studie werd uitgevoerd omdat sommige patiënten een duidelijk hypermetabolisme van hun beenmerg of milt lieten zien, terwijl daar geen duidelijke verklaring voor was. Er werden 145 patiënten geïncludeerd, bij wie metingen van de FDG opname werden gedaan in het beenmerg, de lever en de milt. De sterkst statistisch significante factoren geassocieerd met de verhoogde FDG opname in het beenmerg waren een hoog CRP (door een sterkere inflammatoire respons), jongere leeftijd (vanwege meer hematopoëtisch actief rood beenmerg) en een cardiovasculair infectiefocus zoals endocarditis of een vaatprothese-infectie.

**Hoofdstuk 9** beschrijft een retrospectieve studie over de rol van FDG-PET/CT bij kinderen met koorts zonder focus. Dit werd gedefinieerd als koorts voor meer dan 8 dagen, waar

geen duidelijke oorzaak voor was ondanks uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek en onder andere bloedonderzoek. Er werden 110 kinderen met koorts zonder focus geïncludeerd. Bij 68 kinderen werd uiteindelijk de oorzaak van de koorts gevonden, waarbij dit bij 53 van de kinderen op basis van de FDG-PET/CT scan was. Er waren veel uiteenlopende diagnoses, maar de meest voorkomende diagnoses waren endocarditis, systemische juveniele idiopathische artritis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, cholangitis, and post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte. FDG-PET/CT had een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 79% voor het detecteren van de oorzaak van de koorts. Een hoger CRP en lager leukocytenaantal waren geassocieerd met een grotere kans op het vinden van de oorzaak van de koorts.

**Hoofdstuk 10** belicht een retrospectieve studie over het belang van adequaat management van het serum glucose voorafgaand aan FDG-PET/CT bij patiënten met een bacteriëmie zonder duidelijke bron. De onderzoekshypothese was dat een hoger serum glucose zou leiden tot een lagere kans om een infectiebron te vinden met FDG-PET/CT, vanwege directe competitie tussen FDG (radioactief glucose) en serum glucose bij 'glucose binding sites' van infectiebronnen. Er werden 322 patiënten met een bacteriëmie zonder duidelijke bron geïncludeerd, die FDG-PET/CT hadden ondergaan om de infectiebron te identificeren. Bij patiënten met een serum glucose tussen 3.0 en 7.9 mmol/L, lag de 'true positive detection rate' van FDG-PET/CT tussen de 61-65%. Bij patiënten met een serum glucose tussen de 8.0 en 11.9 mmol/L, daalde de detection rate naar 30-38%. En bij patiënten met een serum glucose boven 11.0 mmol/L was de detection rate slechts 17%. De huidige PET/CT richtlijnen voor infectieziekten houden een glucoselimiet van 11.0 mmol/L aan voorafgaand aan de procedure. De resultaten van dit onderzoek indiceren dat het beter lijkt om deze limiet iets te verlagen.

In **Hoofdstuk 11** wordt een review beschreven over de beperkingen en valkuilen van het gebruik van FDG-PET/CT voor infectieziekten. De algemene beperkingen worden belicht, zoals het feit dat verhoogde FDG opname niet specifiek is voor infectie (het is bijvoorbeeld ook verhoogd kort na een operatie). Daarnaast moet FDG dagelijks worden gesynthetiseerd vanwege nucleair verval (halfwaardetijd van 110 minuten). Ook kost het tijd om patiënten voor te bereiden (vasten voor 6 uur voorafgaand aan de scan of zelfs voor 24 uur een koolhydraatarm dieet als het hart moet worden gescand), en moet alle intraveneuze glucose- en insulinetoediening worden gestopt. Meer specifieke beperkingen worden ook benoemd, waaronder verhoogde FDG opname van de darm als het medicijn metformine wordt gebruikt, verhoogde FDG opname van het darmpakket vanwege peristaltiek, verhoogde FDG opname van de ovaria en het endometrium tijdens ovulatie of menstruatie, verlaagde achtergrondklaring van FDG bij nierfalen, stapeling van FDG in de urinewegen vanwege renale FDG excretie, en beperkingen van het afbeelden van bewegende organen zoals de longen of het hart. Er worden ook verschillende oplossingen aangedragen voor deze beperkingen, zoals ECG-getriggerde of ademhaling-getriggerde PET/CT, dieetvoorschriften en goed gebruik van insuline voorafgaand aan FDG-PET/CT. FDG-PET/CT kan optimaal benut worden als er rekening gehouden wordt met deze beperkingen en oplossingen.

## DISCUSSIE

### Huidige toepassingen van PET/CT voor infectieuze en inflammatoire ziekten

In de afgelopen jaren heeft PET/CT een steeds belangrijker rol gekregen bij de behandeling van veel verschillende infectieuze en inflammatoire ziekten<sup>[1,2]</sup>. FDG-PET/CT wordt nu bijvoorbeeld routinematig ingezet bij patiënten met een *Staphylococcus aureus* bacteriëmie om de infectiebron en mogelijke strooihaarden op te sporen. Daarnaast wordt het protocollair gebruikt bij de verdenking op een vaatprothese infectie, endocarditis, en verdenking op een infectie van lichaamsvreemd materiaal, zoals een kunstheup of knie<sup>[3]</sup>. Steeds meer ziekenhuizen en beleidsmakers hebben het gebruik van FDG-PET/CT opgenomen in hun protocollen en flowcharts voor de diagnose van verschillende infectieuze en inflammatoire ziekten<sup>[4]</sup>. Dit is met name vanwege het groeiende bewijs dat laat zien dat het gebruik van FDG-PET/CT kosteneffectief is bij verschillende infectieziekten en een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft dan andere diagnostische middelen<sup>[5]</sup>. Omdat PET/CT ook voor veel andere ziekten kan worden gebruikt (bijvoorbeeld uitzaaiingen van kanker en respons op chemotherapie, metabolisme van het hart na een hartinfarct), en er veel verschillende PET/CT apparaten op de markt zijn in verschillende prijskategoriën, hebben steeds meer ziekenhuizen zelf PET/CT apparaten of hebben ze afspraken met andere ziekenhuizen die deze apparaten wel zelf tot hun beschikking hebben. Vanwege een steeds ouder wordende bevolking en een stijgende prevalentie van mensen met een vaatprothese, kunstgewrichten, pacemakers en gebruik van immunosuppressiva na bijvoorbeeld een orgaantransplantatie, zal FDG-PET/CT een belangrijke rol blijven spelen in de diagnostiek en behandeling van infectieziekten<sup>[6]</sup>. Momenteel is PET/CT de enige modaliteit die het gehele lichaam van infectieuze patiënten kan scannen binnen een uur en veel verschillende differentiële diagnoses kan uitsluiten of bevestigen zonder invasieve ingrepen zoals puncties en bipten, en zelfs voordat er anatomische veranderingen zoals abcesvorming zijn opgetreden<sup>[7]</sup>.

Naast dat FDG-PET/CT van hoge diagnostische waarde is bij verschillende infectieuze en inflammatoire ziekten, heeft het ook enkele beperkingen, zoals eerder genoemd<sup>[8]</sup>. De belangrijkste beperking bij het gebruik van FDG (radioactief glucose) als radiotracer, is dat glucose de belangrijkste brandstof is van het menselijk lichaam en voorkomt in bijna elke cel. FDG-PET/CT is erop gericht om verhoogd glucoseverbruik aan te tonen waar dan ook in het lichaam. Omdat veel verschillende processen en ziekten een verhoogd glucoseverbruik kunnen veroorzaken, kan het moeilijk zijn om infectie van steriele inflammatie te onderscheiden, bijvoorbeeld wanneer er verhoogde FDG opname is van een kunstgewricht. Het kan ook lastig zijn om infectie te onderscheiden van fysiologische postoperatieve verandering bij patiënten die net geopereerd zijn<sup>[9]</sup>. Het patroon van verhoogde FDG opname kan wel gebruikt worden om onderscheid te maken tussen steriele inflammatie en infectie, waarbij milde en diffuse opname meer past bij steriele inflammatie, en focaal sterk verhoogde FDG opname meer past bij infectie<sup>[10]</sup>. FDG-PET/CT is momenteel minder geschikt in een acute setting, aangezien patiënten 4 tot 6 uur voorafgaand aan het onderzoek nuchter moeten zijn. Daarnaast wordt FDG-PET/CT eigenlijk alleen tijdens kantooruren verricht, gezien er veel gespecialiseerd personeel voor nodig is om o.a. de radioactieve tracer FDG te synthetiseren<sup>[11,12]</sup>. Deze factoren limiteren ook de capaciteit voor FDG-PET/CT in de meeste

ziekenhuizen. Hoewel het niet mogelijk is om voor al deze beperkingen een oplossing te vinden, zijn er wel verschillende ontwikkelingen gaande die de diagnostische waarde van FDG-PET/CT voor infectie- en inflammatoire ziekten verder zullen verbeteren.

### **Toekomstige ontwikkelingen op het gebied van PET/CT**

#### *Infectie-specifieke radiotracers*

Gezien verhoogde FDG opname niet specifiek is voor infectie, zou het erg interessant zijn om PET/CT te verrichten met radiotracers die specifiek zijn voor infectie. Er zijn al enkele studies uitgevoerd en er worden nog steeds studies verricht om nieuwe radiotracers met een hogere specificiteit voor infectie te ontdekken. Patiënten die verdacht worden van geïnfecteerd kunstmateriaal, zoals een kunstheup of vaatprothese, zouden kunnen worden gescand met radioactief gelabelde antilichamen tegen het bekende of verdachte pathogeen. Antilichamen tegen *Staphylococcus aureus* zouden bijvoorbeeld gelabeld kunnen worden met Zirkonium-89, waarbij verhoogde tracer-uptake van kunstmateriaal een hoge specificiteit voor infectie met *Staphylococcus aureus* zou aangeven<sup>[13,14]</sup>. Metabole eigenschappen van bacteriën kunnen ook gebruikt worden. Sorbitol gelabeld met 18F zou bijvoorbeeld gebruikt kunnen worden om *Enterobacteriaceae* te detecteren (gezien sorbitol daar een metabool substraat van is), wat kan helpen om een infectiefocus te vinden bij patiënten met bijvoorbeeld een *E. coli* bacteriëmie<sup>[15]</sup>.

Als kunstmateriaal zoals een kunstheup of nieuwe hartkleppen verhoogde FDG opname laten zien, twijfelen chirurgen soms of het wel of niet nodig is om deze materialen te vervangen of te verwijderen, aangezien FDG niet 100% specifiek is voor infectie. Als nucleair geneeskundigen met zekerheid kunnen stellen dat er sprake is van infectie, dankzij meer infectie-specifieke tracers, wordt de multidisciplinaire discussie en aanpak van prothese-infecties een stuk makkelijker. Infectie-specifieke tracers kunnen ook van belang zijn bij patiënten kort na hun operatie. Kort na een laparotomie zie je bij patiënten vaak vrij vocht en gas in de buik, wat kan duiden op lekkage van anastomoses of een infectie. Omdat operaties ook inflammatoire en regeneratieve reacties opwekken, betekent verhoogde FDG opname bij deze patiënten niet altijd dat er sprake is van een infectie<sup>[16]</sup>. Infectie-specifieke tracers zouden wel een zeker onderscheid kunnen maken tussen infectie of post-operatieve inflammatie, wat de keuze tussen het wel of niet uitvoeren van een relaparotomie ook weer makkelijker maakt. De ontwikkeling van infectie-specifieke tracers kan dus grote klinische implicaties hebben in de toekomstige geneeskunde.

### **Total Body PET/CT**

Momenteel gebruiken de meeste ziekenhuizen PET/CT systemen met een 20-25 cm brede detectiering. Om het hele lichaam af te beelden, wordt de tafel van de PET/CT waarop de patiënt ligt steeds 20 cm opgeschoven door de detectiering. Omdat de patiënt steeds 3 minuten stil ligt in de detectiering na 20 cm opgeschoven te zijn, duurt het circa 20-30 minuten om een scan van het hele lichaam te maken. Gezien de detectiering slechts 20 cm breed is, en de FDG zich via de bloedbaan door het hele lichaam verspreidt en hoog-energetische fotonen uitstraalt, wordt 99% van de hoog-energetische fotonen uitgestraald buiten de detectiering en wordt slechts 1% daadwerkelijk gedetecteerd<sup>[17]</sup>.



Dankzij technologische vooruitgang kunnen nu PET/CT systemen worden ontwikkeld met een veel grotere 'field of view'. Total body PET/CT systemen kunnen een detectie 'tunnel' in plaats van ring hebben van wel 200 cm lang (i.p.v. 20 cm). Tijdens het scannen wordt de patiënt in deze detectietunnel gelegd, waarbij er veel minder hoog-energetische fotonen buiten de detector schieten en verloren gaan. Theoretisch gezien zou dit de sensitiviteit van zo'n 200 cm total body PET/CT systeem verhogen met een factor 40 vergeleken met huidige modellen, bij eenzelfde duur van de scan en FDG dosering<sup>[18]</sup>. Je zou er ook voor kunnen kiezen om de tijd met een factor 40 te verlagen (scanduur 15-30 seconden), waarbij dezelfde sensitiviteit en FDG dosering als momenteel gebruikt kan worden, of de stralingsdosis van PET met een factor 40 te verlagen naar 0.2 mSv (hetzelfde als 2 thoraxfoto's). Bij de diagnostiek van infectieziekten wordt het dan mogelijk om veel kleinere infectieuze strooihaarden op te sporen en om laaggradige infecties beter te kunnen detecteren. Daarnaast wordt het makkelijker om follow-up scans te maken om het effect van de behandeling te monitoren, en wordt het mogelijk om een groter arsenaal aan infectie-specifieke tracers te gebruiken. Kritiek zieke patiënten kunnen sneller worden gescand, en vanwege een kortere duur van de scan gaat de capaciteit om PET/CT te verrichten ook omhoog. Vanwege een lagere stralingsdosis, is er ook een lagere drempel om (jonge) kinderen te scannen met PET/CT. Daarnaast wordt het minder nodig om algehele anesthesie bij kinderen te gebruiken tijdens het scannen, aangezien ze dan niet meer zo lang hoeven stil te liggen.

### **Algemene conclusie**

FDG-PET/CT is een bijzonder waardevol diagnostisch middel bij patiënten met complexe infectieuze en inflammatoire ziekten. Hoewel de meest voorkomende infecties, zoals een blaasontsteking of longontsteking, vaak met conventionele diagnostiek kan worden vastgesteld, onderscheidt FDG-PET/CT zich bij de meer complexe patiënten die zich presenteren met een infectieus of inflammatoir profiel zonder duidelijk focus, helemaal als ze ook nog bijvoorbeeld een kunstheup of kunstkleppen hebben. Omdat FDG-PET/CT het hele lichaam afbeeldt, kan het met één onderzoek meteen veel verschillende differentiële diagnoses uitsluiten en infectieuze strooihaarden detecteren. Dit zorgt ervoor dat artsen hun patiënten eerder kunnen diagnosticeren, en dit voorkomt dat er veel verschillende invasieve handelingen zoals biopsen of operaties moeten worden verricht om tot een diagnose te komen. Uit studies blijkt ook dat het vroeg verrichten van FDG-PET/CT kosten-effectief is, zoals bij patiënten met een hoog-risico *Staphylococcus aureus* bacteriëmie. Het belangrijkste nadeel aan FDG-PET/CT is de non-specificiteit van verhoogde FDG opname voor een infectie, alhoewel het FDG opnamepatroon kan helpen om het onderscheid tussen infectie en steriele inflammatie te maken. Daarnaast zijn er steeds meer infectie-specifieke tracers in de maak. De nieuwste PET/CT systemen maken een enorme verbetering in scantijd en beeldkwaliteit mogelijk, naast een lagere stralingsdosis. PET/CT heeft zich een gevestigde rol verworven in de behandeling van verschillende infectieuze en inflammatoire ziekten, en zal waarschijnlijk een steeds belangrijkere rol gaan spelen in de toekomst.

## REFERENCES

- 1 Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2015;70: 787–800.
- 2 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;42: 328–354.
- 3 Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Slieker K, Aarntzen EHJG, Kullberg BJ, Oever JT, et al. F-FDG PET/CT-Guided Treatment Duration in Patients with High-Risk Bacteremia: A Proof of Principle. *J Nucl Med*. 2019;60: 998–1002.
- 4 Glaudemans AWJM, Gheysens O. Expert opinions in nuclear medicine: Finding the “holy grail” in infection imaging. *Front Med*. 2023;10: 1149925.
- 5 Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Kullberg BJ, Adang EMM, Oyen WJG. Cost-effectiveness of routine (18) F-FDG PET/CT in high-risk patients with gram-positive bacteremia. *J Nucl Med*. 2011;52: 1673–1678.
- 6 PET-CT scanner device market. In: Allied Market Research [Internet]. [cited 23 May 2023]. Available: <https://www.alliedmarketresearch.com/pet-ct-scanner-device-market>
- 7 Polvoy I, Flavell RR, Rosenberg OS, Ohliger MA, Wilson DM. Nuclear Imaging of Bacterial Infection: The State of the Art and Future Directions. *J Nucl Med*. 2020;61: 1708–1716.
- 8 Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Gormsen LC. Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation. *Semin Nucl Med*. 2021;51: 633–645.
- 9 Garg G, Benchekroun MT, Abraham T. FDG-PET/CT in the Postoperative Period: Utility, Expected Findings, Complications, and Pitfalls. *Semin Nucl Med*. 2017;47: 579–594.
- 10 Signore A, Casali M, Lauri C. An easy and practical guide for imaging infection/inflammation by [18F] FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging*. 2021;9: 283–297.
- 11 Pijl JP, Londema M, Kwee TC, Nijsten MW, Slart RHJA, Dierckx RAJO, et al. FDG-PET/CT in intensive care patients with bloodstream infection. *Crit Care*. 2021;25: 133.
- 12 Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J*. 2006;2: e57.
- 13 Krekorian M, Cortenbach KRG, Boswinkel M, Kip A, Franssen GM, Veltien A, et al. In Vivo PET Imaging of Monocytes Labeled with [Zr]Zr-PLGA-NH Nanoparticles in Tumor and Infection Models. *Cancers* . 2021;13. doi:10.3390/cancers13205069
- 14 Pickett JE, Thompson JM, Sadowska A, Tkaczyk C, Sellman BR, Minola A, et al. Molecularly specific detection of bacterial lipoteichoic acid for diagnosis of prosthetic joint infection of the bone. *Bone Res*. 2018;6: 13.
- 15 Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP, Murawski AM, Pokkali S, MacDonald EM, et al. Imaging Enterobacteriaceae infection in vivo with 18F-fluorodeoxyisobutyl positron emission tomography. *Sci Transl Med*. 2014;6: 259ra146.
- 16 Spinelli N, Nfonam V, Marcet J, Velanovich V, Frattini JC. Postoperative pneumoperitoneum after colorectal surgery: Expectant vs surgical management. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4: 152–156.
- 17 Alavi A, Saboury B, Nardo L, Zhang V, Wang M, Li H, et al. Potential and Most Relevant Applications of Total Body PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. 2022;47: 43–55.
- 18 Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. *EJNMMI Phys*. 2020;7: 35.



**LIST OF PUBLICATIONS**

**Pijl JP, Glaudemans AWJM, Gheysens O, Slart RHJA, Kwee TC.**  
Importance of Blood Glucose Management Before 18F-FDG PET/CT in 322 Patients with Bacteremia of Unknown Origin.

*J Nucl Med.* 2023 Aug;64(8):1287-1294. doi: 10.2967/jnumed.122.264839.

**Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Gormsen LC.**  
Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation.

*Semin Nucl Med.* 2021 Nov;51(6):633-645. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.06.008.

**Pijl JP, Londema M, Kwee TC, Nijsten MWN, Slart RHJA, Dierckx RAJO, van der Voort PHJ, Glaudemans AWJM, Pillay J.**

FDG-PET/CT in intensive care patients with bloodstream infection.

*Crit Care.* 2021 Apr 7;25(1):133. doi: 10.1186/s13054-021-03557-x.

**Pijl JP, Kwee TC, Slart RHJA, Glaudemans AWJM.**

PET/CT Imaging for Personalized Management of Infectious Diseases.

*J Pers Med.* 2021 Feb 16;11(2):133. doi: 10.3390/jpm11020133.

**Pijl JP, Kwee TC, Slart RHJA, Yakar D, Wouthuyzen-Bakker M, Glaudemans AWJM.**

Clinical implications of increased uptake in bone marrow and spleen on FDG-PET in patients with bacteremia.

*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 May;48(5):1467-1477. doi: 10.1007/s00259-020-05071-8.

**Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJH, Armbrust W, Schölvinc EH, Glaudemans AWJM.**

Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin.

*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jun;47(6):1596-1604. doi: 10.1007/s00259-020-04707-z.

**Pijl JP, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Yakar D, Wouthuyzen-Bakker M, Kwee TC.**

FDG-PET/CT for Detecting an Infection Focus in Patients With Bloodstream Infection: Factors Affecting Diagnostic Yield.

*Clin Nucl Med.* 2019 Feb;44(2):99-106. doi: 10.1097/RLU.0000000000002381.

**Pijl JP, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Kwee TC.**

18F-FDG PET/CT in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients with Suspected Cyst Infection.

*J Nucl Med.* 2018 Nov;59(11):1734-1741. doi: 10.2967/jnumed.117.199448.

**Pijl JP, Kwee TC, Slart RHJA, Glaudemans AWJM.**

**FDG-PET/CT for diagnosis of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease.**

*Clin Transl Imaging.* 2018;6(1):61-67. doi: 10.1007/s40336-017-0261-8.

**Pijl JP, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Kwee TC.**

**FDG-PET/CT as a New Method for Diagnosis and Whole-Body Evaluation of Lemierre Syndrome.**

*Clin Nucl Med.* 2017 Aug;42(8):e377-e380. doi: 10.1097/RLU.0000000000001708.

## DANKWOORD

Hora Finita! 'Het uur is geëindigd'. Al duurde het schrijven van dit proefschrift wel iets meer dan een uur. En zonder aparte onderzoeksjaren en mijn nachtuilige werkritme ook vooral veel late uurtjes. Het niet hebben van een vaste onderzoeksaanstelling heeft me altijd veel vrijheid geboden, waardoor onderzoek doen altijd goed tussen de bedrijven door te doen was. Het product daarvan ligt nu omkaft voor u: daar ben ik erg blij mee. Het schrijven van een proefschrift doe je niet alleen. Ik zal hieronder uitweiden hoe het gegaan is en wil daarbij ook de nodige mensen bedanken.

Ik weet nog dat ik me tijdens mijn bachelor Molecular Medicine op een gegeven moment verveelde en dacht: 'ik wil wel iets van onderzoek gaan doen'. Op dat moment vond ik oncologie interessant, dus reageerde ik op een oncologisch onderzoeksprojectje via de 'Junior Scientific Masterclass' website. Kort daarna kreeg ik een mailtje van **dr. T.C. Kwee**, hierna te noemen, Thomas. Het oncologische onderzoeksproject was helaas niet meer actueel, maar er was nog wel een leuke case study op infectieus vlak over het syndroom van Lemierre. Dat leek me ook wel wat. Binnen 48 uur was ons artikel geschreven en gesubmit, en kort daarna geaccepteerd voor publicatie, waardoor ik mijn debuut op Pubmed maakte. Een mooi moment, wat smaakte naar meer. En dat was er gelukkig ook wel. We begonnen met het bouwen aan een grote database van patiënten met bacteriëmie zonder focus, die om die reden een FDG-PET/CT onderzoek hadden ondergaan. Als expert op dat gebied kwam **prof. dr. A.W.J.M. Glaudemans**, hierna te noemen, Andor, al snel in beeld. De samenwerking verliep uiterst prettig en plezierig, en voordat ik het wist hadden we alweer 4 mooie publicaties liggen voordat ik aan mijn coschappen was begonnen. Toen kwam de vraag of ik er geen PhD van wilde maken binnen de radiologie en nucleaire geneeskunde. Daar heb ik aanvankelijk voor bedankt; ik was immers alleen onderzoek gaan doen om wat ervaring op te doen, en wilde waarschijnlijk toch geen radioloog worden. Jullie wezen me erop dat dat niet zo'n goed idee was (dank daarvoor), omdat we al 4 publicaties hadden en het halen van een PhD toch meer gezien wordt als het halen van je 'rijbewijs' voor onderzoek doen. Voor een eventuele vervolgopleiding maakt het immers niet zoveel uit in welk vakgebied je gepromoveerd bent, als je het maar bent. Zo was ik overtuigd om er alsnog een PhD van te maken. Omdat ik wel snel klaar wilde zijn met geneeskunde, koos ik ervoor om het toch naast de studie in mijn eigen tijd te blijven doen. In de ene periode was die tijd er wat meer (bijvoorbeeld tijdens de wachttijd van de coschappen, of 's nachts tijdens waakdiensten in het UMCG), en soms ook wat minder. Jullie gingen daar altijd heel flexibel mee om. Als het een paar maanden stil van mijn kant was, kreeg ik een mailtje met 'hoe gaat het?'. En niet, zoals veel andere PhD studenten krijgen, een mailtje met 'schiet op!'. Daarom heb ik me nooit echt overwerkt hoeven voelen, maar bleven we toch gestaag aan het werk. Mede door jullie brede netwerk hebben we met veel verschillende afdelingen in het UMCG kunnen samenwerken, zoals de Kindergeneeskunde en de Intensive Care, waardoor we uiteindelijk toch een mooi divers boekje met 10 artikelen hebben weten te schrijven.

Beste **Thomas** en **Andor**, ik had me echt geen betere promotoren kunnen wensen bij het schrijven van dit proefschrift dan jullie. Ik snap nog steeds niet hoe het jullie met zo'n drukke baan en meerdere promovendi altijd lukt om binnen een dag, of soms zelfs om 1 uur's nachts binnen twintig minuten, een heel manuscript van uitgebreide feedback te voorzien. Nooit negatief, altijd opbouwend. De energie en drive die jullie voor onderzoek laten zien is echt ongekend en een bron van inspiratie. Er zijn PhD studenten die klagen over hun promotoren; ik heb daar op geen enkel moment een aanleiding voor gehad. Van mij krijgen jullie niets dan lof.

Gelukkig blijven we, nu ik in opleiding ben tot radioloog, ook in de toekomst nog collega's. Ook jullie hulp daarbij zal ik nooit vergeten. Voor eeuwig dank voor alles wat jullie voor mij gedaan hebben!

Ook niet te vergeten, is **prof. dr. R.H.J.A. Slart**. Beste Riemer, ik wil je heel hartelijk bedanken voor al je hulp bij het schrijven van dit proefschrift. Omdat ik veel buiten kantooruren heb gewerkt hebben we elkaar niet veel gezien, maar via de mail had je altijd zeer kundige en behulpzame feedback, zelfs wanneer er al uitgebreid naar de manuscripten gekeken was. En ook dat altijd op zeer korte termijn, met meerdere promovendi onder je hoede. Volgens mij werken er alleen maar toppers bij de nucleaire geneeskunde. Ik prijs me zeer gelukkig met zulke goede begeleiding.

Daarnaast wil ik alle andere co-auteurs ook heel erg bedanken voor alle hulp en de fijne samenwerking. Vanuit de infectieziekten was dat **dr. Marjan Wouthuyzen-Bakker**, wier klinische blik en microbiologische kennis onmisbaar is geweest bij het schrijven van enkele van de publicaties in dit proefschrift. Vanuit de kindergeneeskunde zijn dat **dr. Liesbeth Schölvinc**, **dr. Wineke Armbrust** en **drs. Elizabeth Legger**. Er was door jullie al veel voorwerk verricht voor het schrijven van ons stuk over kinderen met koorts zonder focus, waarbij we het samen tot een prachtige publicatie hebben kunnen brengen. Vanuit de Intensive Care wil ik graag **drs. Mark Londema**, **dr. Maarten Nijsten**, **dr. Janesh Pillay** en **prof. dr. Peter van der Voort** bedanken voor alle hulp bij het schrijven van ons artikel over FDG-PET/CT bij intensive care patiënten, waarbij de meerwaarde van een link tussen klinici en diagnostici weer prachtig naar voren kwam. En vanuit de radiologie en nucleaire geneeskunde natuurlijk **prof. dr. Rudi Dierckx**, **dr. Derya Yakar**, **prof. dr. Olivier Gheysens**, **prof. dr. Lars Gormsen** en **Pieter Nienhuis** voor alle hulp en samenwerking bij enkele mooie publicaties in dit proefschrift.

Daarnaast wil ik de leden van de leescommissie, **prof. dr. Rijk Gans**, **prof. dr. Andreas Voss** en **prof. dr. Marnix Lam** heel hartelijk bedanken voor het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Dan natuurlijk niet te vergeten mijn lieve paranimfen **Lydian Huisman** en **Afke Lageschaar**. Vanaf de allereerste tutorgroep borrelen we al gezellig samen en hebben we de studie geneeskunde tot een goed einde geschopt. Ik vind het heel fijn dat jullie mijn paranimfen willen zijn en ik hoop dat we er een mooi feestje van kunnen maken op 6 november.

Daarnaast geef ik jullie wat betreft een eventuele belastende fotoselectie graag mee dat er van jullie ook een bruiloft en promotie in het verschiet ligt, mijn telefoon foto's op hoofd kan sorteren en ik sinds 2009 geen foto meer verwijderd heb.

Wie ik ook graag hartelijk wil bedanken is **Bianca Pijl**, voor het prachtige design van dit proefschrift en alle logistiek daaromheen.

Van familie en vrienden moet je het hebben. De vrije tijd die ik had, heb ik daarom ook altijd graag met hen besteed. Van vrienden ga ik geen namen noemen uit angst dat ik iemand vergeet. Maar wie ik wel graag wil benoemen zijn mijn vader en moeder, **René** en **Stieneke Pijl**, en mijn broertje en zusje, **Manouk** en **Gido Pijl**. Bedankt dat jullie altijd voor me klaar staan en een liefdevol en gezellig thuis hebben geboden. Het gevoel om altijd op jullie terug te kunnen vallen biedt rust en veiligheid, waar ik me gelukkig mee prijs en wat lang niet iedereen heeft. Zo blijft er in je hoofd nog genoeg ruimte over voor het schrijven van zo'n proefschrift. Zonder jullie als familie was dit proefschrift er misschien wel helemaal niet geweest.

Sinds nu al 2.5 jaar hoort de schoonfamilie daar natuurlijk ook een beetje bij. Thank you **Nol** and **Charity** for changing your flights to be able to attend the PhD ceremony, for including me in your family, and for sometimes taking me on such flights as well to the beautiful destinations. And thank you for visiting from England, **Mwee** and **Oscar**, I really appreciate it. **Rick** as well of course, but you will probably visit from Gieten instead of some far away place.

En last but not least natuurlijk **Nisha**. Sinds we samen zijn is mijn publicatietempo wel iets omlaag gegaan, maar het genieten enorm toegenomen. Als we niet aan het werk zijn, zijn we lekker uit eten, op vakantie, met vrienden een borreltje aan het drinken of zitten we toch een keer samen op de bank. Ik vind het elke dag nog steeds even leuk met jou. Je voelt altijd goed aan hoe ik me voel, en wist me altijd weer op te vrolijken als ik door drukte even in de put zat (bijvoorbeeld door lekker te koken, een weekendje weg). Nu de PhD klaar is, is mijn To Do lijst in een keer een stuk leger. Als die van jou straks voller raakt met de afronding van jouw PhD, zal ik proberen net zo goed voor jou zorgen als jij steeds voor mij hebt gedaan. Ik hoop dat er voor ons nog een lange toekomst met mooie vakanties en lekkere etentjes in het verschiet ligt.





## CURRICULUM VITAE



**Jordy Pijl** werd geboren op 4 oktober 1995 te Groningen, Nederland. Zijn middelbare school doorliep hij aan rsg de Borgen, de Lindenberg, waar hij in 2014 zijn gymnasiumdiploma behaalde. Daarna startte hij aansluitend met de bachelor Molecular Medicine aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 2017 raakte Jordy betrokken bij de onderzoeksgroep van prof. dr. A.W.J.M. Glaudemans en dr. T.C. Kwee. In dat jaar ontving hij tevens zijn bachelor diploma, waarna hij in 2018 kon starten met zijn coschappen. Hij volgde zijn junior coschappen in het Universitair Medisch Centrum Groningen, zijn senior coschappen in het Scheper ziekenhuis te Emmen, en zijn semi-arts stage bij de oncologische chirurgie in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Buiten zijn studie om was hij werkzaam als student-assistent bij de afdeling

communicatie van de Rijksuniversiteit Groningen, als student-assistent bij EPIC in het UMCG, als secretaris van de coraad binnen Treant, en ten tijde van de COVID-19 pandemie was hij werkzaam bij infectiepreventie in het Scheper ziekenhuis te Emmen. In 2021 behaalde hij zijn artsenbul. Tevens behaalde hij in 2021 zijn Master of Business Administration in Health aan de Rijksuniversiteit Groningen. Daarna werkte hij als ANIOS chirurgie in het UMCG (fulltime), en in het weekend als ANIOS psychiatrie binnen GGZ Drenthe. In 2023 kwam hij in opleiding als AIOS radiologie in het UMCG, waarbij hij zijn proefschrift heeft afgerond.