

Bachelorproef

Evaluatie en optimalisatie van DLC-scanmethode voor de bepaling van de radiochemische zuiverheid van technetium-99m-radiofarmaca: vergelijking met de “knip-en meetmethode”

UZ Brussel — Nucleaire geneeskunde
Laarbeeklaan 101 1090 Jette België

Katrien Jacobs

Fleur Patteaux

EHB School of Health and Environment

Bachelor Biomedische Laboratoriumtechnologie

Afstudeerrichting Medische Laboratoriumtechnologie

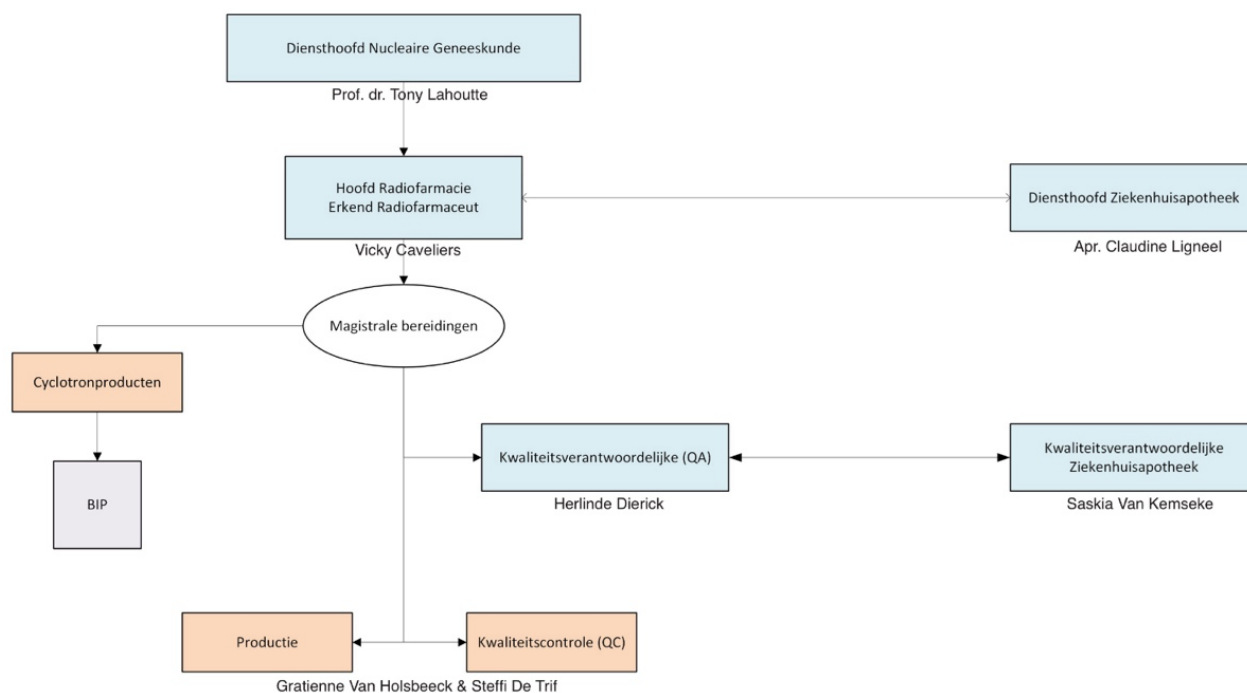
Voorwoord - dankwoord

Deze bachelorproef werd uitgevoerd in het kader van de opleiding Biomedische Laboratoriumtechnologie, afstudeerrichting Medische Laboratoriumtechnologie aan de Erasmushogeschool Brussel. Het onderzoek vond plaats binnen de dienst nucleaire geneeskunde van het UZ Brussel en richtte zich op de implementatie, evaluatie en optimalisatie van een DLC-scanner voor de bepaling van de radiochemische zuiverheid van technetium-99m-radiofarmaca.

Graag wil ik enkele personen bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld tijdens dit traject. In de eerste plaats wil ik mijn promotor, Katrien Jacobs, bedanken voor de begeleiding en de gerichte feedback die mij geholpen hebben om deze bachelorproef verder uit te werken. Daarnaast wil ik mijn stagebegeleidster, Herlinde Dierick, bedanken voor haar begeleiding en waardevolle feedback tijdens mijn stage. Dankzij haar duidelijke uitleg en ondersteuning kon ik zelfstandig aan de slag en tegelijk steeds bij haar terecht met vragen. Tot slot wil ik Gratie Van Holsbeeck en Steffi De Trif bedanken voor hun begeleiding, hulp en duidelijke uitleg tijdens mijn stage. Dankzij hun ondersteuning kon ik mij snel inwerken en veel bijleren.

Organigram

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de structuur en werking van de stageplaats, waarbij het organigram (figuur 1) een beeld schetst van de organisatie en de betrokken medewerkers binnen de dienst nucleaire geneeskunde.



Figuur 1. Organigram van de dienst nucleaire geneeskunde in UZ Brussel.

Inhoudsopgave

Voorwoord - dankwoord	3
Organigram	4
Inhoudsopgave	5
Lijst van afkortingen	6
1 Inleiding	9
2 Literatuurstudie	10
2.1 Nucleaire geneeskunde & radiofarmaca.....	10
2.2 ^{99m} Tc: eigenschappen, productie, radiomerking en verval	11
2.3 Kwaliteitscontrole	13
3 Materialen en methoden	15
3.1 Algemene werkomstandigheden en materialen	15
3.2 Elutie van de ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc-generator.....	15
3.3 Bereiding van de ^{99m} Tc gemerkte radiofarmaca	16
3.4 Kwaliteitscontrole	17
3.5 Statistiek	19
4 Resultaten	21
4.1 Optimalisatie van DLC-condities met DLC-scanner	21
4.2 Vergelijking tussen “knip-en-meet-methode” en DLC-scanner	24
5 Discussie	25
6 Conclusie	29
7 Referenties	30
8 Bijlagen	32

Lijst van afkortingen

iTLC-SA	Instant Thin-Layer Chromatography - silicic acid
iTLC-SG	Instant Thin-Layer Chromatography - silica gel
KT	Kamertemperatuur
Mo	Molybdeen
⁹⁹ Mo	Molybdeen-99
PET	Positron Emission Tomography
RCP	Radiochemische zuiverheid
Rf	Retentiefactor
ROI	Regio van interesse
SKP (SPC)	Samenvatting van de kenmerken van het product (Summary of product characteristics)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Tc	Technetium
^{99m} Tc	Technetium-99m
(^{99m})TcO ₂	Gehydrolyseerd en gereduceerd technetium
(^{99m})TcO ₄ ⁻	Technetium-99m-pertechnetaat
DLC	Dunnelaagchromatografie

Evaluation and optimisation of TLC-scanning method for determining the RCP of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals: comparison with the “cut-and-count method”

Name: Fleur Patteaux

Name supervisor: Katrien Jacobs

Contact person: Annelies Crabbe

Background

In nuclear medicine, determining radiochemical purity (RCP) is essential for patient safety and image quality. This study evaluates whether an automated TLC scanner provides a reliable and efficient alternative to the labor-intensive “cut-and-count method”.

Objective

The study aims to assess the usability of a TLC scanner as an alternative to the conventional method and to investigate if optimizing chromatographic conditions offers added value over standard ‘summary of product characteristics’ (SPC) guidelines for six specific ^{99m}Tc radiopharmaceuticals (HDP, DMSA, MAG3, Pulmocis, Nanoscint, and Myoview).

Method

RCP values were determined in parallel using the TLC scanner and the cut-and-count method. Experiments were conducted with optimized conditions to improve peak separation. Statistical analysis was performed using t-tests and Bland-Altman analysis to determine bias and limits of agreement.

Results

The results demonstrate that the TLC scanner provides reliable RCP values under both SPC and optimized conditions, consistently meeting the established acceptance criteria. No statistically significant difference ($p > 0,05$) was found between the SPC and optimized methods, although optimization led to sharper peaks and less subjective interpretation of the chromatograms. The Bland-Altman analysis confirmed a strong correlation with the cut-and-count method with negligible bias.

Conclusion

The TLC scanner is a valid, reproducible alternative that enhances efficiency, standardization, and radiation protection in routine practice. While current protocols are robust, optimized methods offer clear advantages for daily quality control interpretation.

Evaluatie en optimalisatie van TLC-scanmethode voor de bepaling van de RCP van Tc-99m-radiofarmaca: vergelijking met de “knip-en meetmethode”

Naam: Fleur Patteaux

Naam promotor: Katrien Jacobs

Contactpersoon: Annelies Crabbe

Achtergrond

In de nucleaire geneeskunde is de bepaling van de RCP essentieel voor de patiëntveiligheid en beeldkwaliteit. Deze studie evalueert of een geautomatiseerde TLC-scanner een betrouwbaar en efficiënt alternatief vormt voor de arbeidsintensieve "knip-en-meetmethode".

Doel

De studie beoogt de bruikbaarheid van een TLC-scanner als alternatief voor de conventionele methode te beoordelen en te onderzoeken of het optimaliseren van chromatografische condities meerwaarde biedt ten opzichte van de standaard SKP-richtlijnen voor zes specifieke Tc-99m-radiofarmaca (HDP, DMSA, MAG3, Pulmocis, Nanoscint en Myoview).

Methode

RCP-waarden werden parallel bepaald met de TLC-scanner en de knip-en-meetmethode. Er werden experimenten uitgevoerd met geoptimaliseerde condities om de piekscheiding te verbeteren. Statistische analyse werd uitgevoerd met t-testen en een Bland-Altman-analyse om de bias en de grenzen van overeenstemming te bepalen.

Resultaten

De resultaten tonen aan dat de TLC-scanner betrouwbare RCP-waarden levert onder zowel SKP- als geoptimaliseerde condities, waarbij consistent aan de acceptatiecriteria wordt voldaan. Er werd geen statistisch significant verschil ($p > 0,05$) gevonden tussen de SKP- en de geoptimaliseerde methoden. Hoewel de RCP vergelijkbaar bleef, leidde optimalisatie tot scherpere pieken en een minder subjectieve interpretatie van de chromatogrammen. De Bland-Altman-analyse bevestigde een sterke correlatie met de knip-en-meetmethode met een verwaarloosbare bias.

Conclusie

De TLC-scanner is een valide, reproduceerbaar alternatief dat de efficiëntie, standaardisatie en stralingsbescherming in de routinepraktijk verhoogt. Hoewel de huidige protocollen robuust zijn, bieden geoptimaliseerde methoden duidelijke voordelen voor de dagelijkse interpretatie van de kwaliteitscontrole.

1 Inleiding

Nucleaire geneeskunde neemt een centrale plaats in binnen de hedendaagse medische beeldvorming. Door het gebruik van radioactief gelabelde stoffen maakt deze discipline het mogelijk om fysiologische en biochemische processen *in vivo* zichtbaar te maken. Hierdoor levert dit vakgebied een belangrijke bijdrage aan de vroege detectie, diagnose en opvolging van uiteenlopende pathologieën (Saha, 2018).

Binnen de diagnostische nucleaire geneeskunde speelt Technetium-99m (^{99m}Tc) een sleutelrol. Dankzij de gunstige fysische en chemische eigenschappen wordt dit radionuclide wereldwijd het meest toegepast voor Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-onderzoeken. ^{99m}Tc -gelabelde radiofarmaca worden routinematig bereid in nucleaire geneeskundige diensten, waarbij betrouwbaarheid, reproduceerbaarheid en veiligheid van essentieel belang zijn. Een correcte biodistributie van deze radiofarmaca is immers onmisbaar om klinisch relevante en interpreteerbare beelden te verkrijgen. In het bijzonder is de bepaling van de radiochemische zuiverheid (RCP) noodzakelijk om na te gaan welk aandeel van de toegediende radioactiviteit zich in de gewenste chemische vorm bevindt. Om deze kwaliteit te waarborgen, vormt kwaliteitscontrole een cruciale stap in het bereidingsproces van radiofarmaca (International Atomic Energy Agency., 2009).

Traditioneel wordt de RCP van ^{99m}Tc -gelabelde radiofarmaca bepaald aan de hand van dunnelaagchromatografie (DLC), waarbij de radioactiviteit op de chromatografische strip wordt gemeten met een gammacounter of activiteitsmeter. Hoewel deze methode een betrouwbare referentietechniek is, is ze sterk afhankelijk van manuele handelingen. Dit kan leiden tot variaties in meetresultaten en reproduceerbaarheid van de resultaten. De introductie van geautomatiseerde DLC-scanners biedt een mogelijk alternatief. Deze systemen laten toe chromatografische strips sneller en gestandaardiseerd uit te lezen, met voordelen op het vlak van gebruiksgemak, veiligheid en potentieel verbeterde reproduceerbaarheid. Vooraleer dergelijke systemen echter routinematig kunnen worden ingezet in de radiofarmacie is een grondige evaluatie van hun prestaties noodzakelijk (Lablogic, 2024).

Deze bachelorproef onderzoekt in welke mate de optimalisatie en implementatie van DLC-scanmethoden kan bijdragen aan een verbeterde reproduceerbaarheid van kwaliteitscontroles van ^{99m}Tc -bereidingen in vergelijking met de manuele “knip en meet” methode. Door beide methoden met elkaar te vergelijken, wordt nagegaan of de DLC-scanner voldoet aan de geldende kwaliteits- en acceptatiecriteria en kan functioneren als een betrouwbaar en efficiënt alternatief binnen de radiofarmacie.

2 Literatuurstudie

2.1 Nucleaire geneeskunde & radiofarmaca

Nucleaire geneeskunde is een medische discipline die gebruikmaakt van radioactieve isotopen (radionucliden) om fysiologische en biochemische processen in het menselijk lichaam in beeld te brengen. De beeldvorming berust op de detectie van radioactiviteit, namelijk de uitgezonden ioniserende straling veroorzaakt door het spontane verval van instabiele atoomkernen. De mate van radioactiviteit wordt uitgedrukt in de eenheid Becquerel (Bq), gedefinieerd als het aantal kernvervalen per seconde. De instabiliteit van deze kernen hangt samen met het bestaan van isotopen, atomen van hetzelfde element met een gelijk aantal protonen maar een verschillend aantal neutronen. Hierdoor verschilt hun kernstabiliteit: stabiele isotopen vervallen niet, terwijl instabiele isotopen spontaan vervallen onder uitzending van ioniserende straling (Saha, 2018).

Hierbij kunnen verschillende soorten straling vrijkomen, waaronder alfa-, bèta- en gammastraling:

- Alfastraling bestaat uit zware deeltjes met een zeer lage doordringingskracht. Dit wordt niet toegepast in medische beeldvorming.
- Bètastraling bestaat uit elektronen (β^-) en positronen (β^+). Vooral positronen zijn belangrijk bij positronemissietomografie (PET)-scans. Het uitgezonden positron botst met een elektron, waarbij beide worden omgezet in energie en twee gammastralen ontstaan die worden gedetecteerd.
- Gammastraling is elektromagnetische straling met een hoge doordringingskracht en vormt de basis voor beeldvormingstechnieken zoals SPECT, waarbij uitgezonden gammastralen rechtstreeks worden gedetecteerd (Cherry et al., 2012).

De radioactieve geneesmiddelen die in de nucleaire geneeskunde worden toegepast, worden radiofarmaca genoemd. Een radiofarmacon bestaat uit drie essentiële componenten:

1. Een radionuclide, dat verantwoordelijk is voor de stralingsuitzending
2. Een linker, die het radionuclide chemisch verbindt met de dragermolecule
3. Een dragermolecule, dat bepaalt naar welk orgaan, weefsel of biologisch proces het radiofarmacon zich verplaatst (Saha, 2018).

^{99m}Tc is een uitsluitend diagnostisch radionuclide, dat gammastraling emitteert die kan worden gedetecteerd door SPECT-camera's. Na toediening verdeelt een radiofarmacon zich over het lichaam volgens een productspecifiek patroon, aangeduid als de biodistributie. Biodistributie beschrijft de opname, verspreiding en eliminatie van een radiofarmacon in verschillende organen en weefsels. Een correcte en voorspelbare biodistributie is essentieel voor het verkrijgen van betrouwbare en interpreteerbare beeldvorming (International Atomic Energy Agency., 2009).

2.2 ^{99m}Tc : eigenschappen, productie, radiomerking en verval

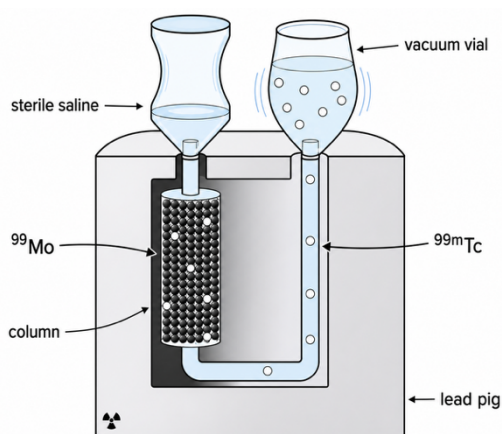
Eigenschappen

Een van de meest gebruikte radionucliden binnen de diagnostische nucleaire geneeskunde is ^{99m}Tc . Technetium (Tc) is een kunstmatig element met atoomnummer 43 dat in de natuur vrijwel niet voorkomt en geen stabiele isotopen kent. Het diagnostisch relevante isotoop ^{99m}Tc ontstaat uit het radioactieve verval van molybdeen-99 (^{99}Mo) en bevindt zich in een metastabiele toestand. Dit houdt in dat de atoomkern zich tijdelijk in een aangeslagen energietoestand bevindt alvorens over te gaan naar een energetisch stabielere toestand. Tijdens deze overgang blijft de kernsamenstelling ongewijzigd, maar wordt de overvloedige energie afgegeven onder de vorm van gammastraling. Deze eigenschap is essentieel voor het diagnostisch gebruik van ^{99m}Tc , aangezien de uitgezonden gammastraling kan worden gedetecteerd (International Atomic Energy Agency., 2009).

^{99m}Tc bezit verschillende fysische en chemische eigenschappen die het bijzonder geschikt maken voor diagnostische toepassingen. Een belangrijke fysische eigenschap is de relatief korte fysische halfwaardetijd van 6,01 uur. Deze halfwaardetijd vormt een gunstig evenwicht tussen enerzijds voldoende tijd voor bereiding, kwaliteitscontrole en beeldvorming, en anderzijds een beperkte stralingsbelasting voor de patiënt. Daarnaast zendt ^{99m}Tc gammastraling uit met een energie van ongeveer 140 keV, wat optimaal is voor detectie met een gammacamera en resulteert in een goede beeldkwaliteit. Chemisch gezien is Tc een veelzijdig element dat kan voorkomen in verschillende oxidatietoestanden. Hierdoor kan ^{99m}Tc worden gekoppeld aan verschillende dragermoleculen, wat de bereiding mogelijk maakt van een breed spectrum aan diagnostische radiofarmaca met specifieke biodistributies (Zolle, 2007).

Productie

De productie van ^{99m}Tc gebeurt via een $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generator (figuur 2). Deze generator bevat ^{99}Mo (moederradionuclide), meestal geproduceerd via kernsplijting van uranium-235, geadsorbeerd op een aluminiumoxidekolom. ^{99}Mo vervalst hierbij continu tot ^{99m}Tc (dochterradianuclide), dat zich op de kolom vormt als pertechnetaation (TcO_4^- - 99m). Dankzij het verschil in chemische eigenschappen tussen Mo en Tc kan het dochterradianuclide selectief van het moedernuclide worden gescheiden. De elutie van ^{99m}Tc gebeurt door het spoelen van de kolom met een steriele fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl). Hierbij wordt $(^{99m})\text{TcO}_4^-$ uit de kolom gespoeld en opgevangen in een steriele, vacuüm geëvacueerde vial. Binnen de generator heerst een transiënt evenwicht tussen ^{99}Mo en ^{99m}Tc . Door de langere halfwaardetijd van ^{99}Mo neemt de activiteit van ^{99m}Tc na elutie opnieuw toe tot een maximum, waardoor dezelfde generator gedurende meerdere dagen kan worden geëluëerd met een voorspelbaar elutieprofiel (Cherry et al., 2012).



Figuur 2. Schematische voorstelling van een $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generator. Geïnspireerd op M. S. Parvez (2017).

Radioactieve merking

De ^{99m}Tc -radiofarmaca worden bereid met een kit voor radiofarmaceutisch preparaat. Dit zijn steriele, gevriesdroogde preparaten die alle noodzakelijke componenten bevatten voor de vorming van het radiofarmacon, met uitzondering van het radionuclide zelf. Een kit bestaat uit het specifieke ligand, een reducerend middel, meestal tin(II)-ionen (Sn^{2+}), en diverse hulpstoffen zoals stabilisatoren en buffers om de reactieomstandigheden te optimaliseren. Voor de radioactieve merking wordt TcO_4^- - 99m , verkregen uit een $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -generator, aan de kit toegevoegd. In deze vorm bevindt Tc zich in oxidatietoestand +7, waarin het chemisch inert is en geen stabiele complexen kan vormen met het

ligand. De aanwezige Sn^{2+} -ionen reduceren het $(^{99\text{m}})\text{TcO}_4^-$ naar een lagere oxidatietoestand, hierdoor kunnen complexen gevormd worden met het ligand. Hierdoor ontstaat het gewenste $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gelabelde radiofarmacon.

De eenvoud en reproduceerbaarheid van kit gebaseerde bereidingen maakt ze geschikt voor routinematig gebruik in nucleaire geneeskunde. Bovendien is slechts een beperkte kwaliteitscontrole vereist, aangezien de samenstelling van de kits vooraf gestandaardiseerd en gevalideerd is, wat de betrouwbaarheid en veiligheid van het eindproduct waarborgt (Zolle, 2007).

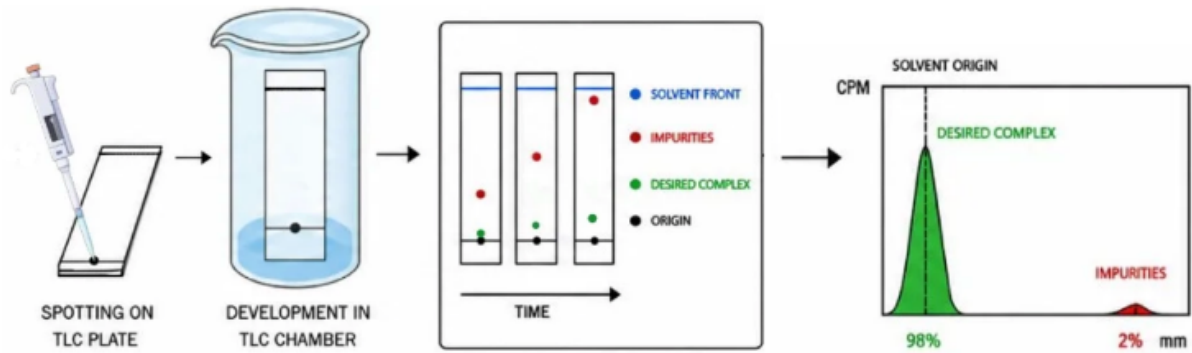
2.3 Kwaliteitscontrole

Na de bereiding van een radiofarmacon is kwaliteitscontrole noodzakelijk om te garanderen dat het radiofarmacon veilig en geschikt is voor klinische toepassing. Een van de belangrijkste kwaliteitsparameters hierbij is de RCP, die aangeeft welk percentage van de totale radioactiviteit aanwezig is in de gewenste chemische vorm. Radiochemische onzuiverheden, zoals vrij TcO_4^- of gereduceerd en gehydrolyseerd Tc ($(^{99\text{m}})\text{TcO}_2$), kunnen leiden tot een afwijkende biodistributie, wat resulteert in foutieve of moeilijk interpreteerbare beeldvorming en een verminderde diagnostische betrouwbaarheid (Zolle, 2007).

Aangezien er wordt gewerkt met geregistreerde kits en geregistreerde generatoren, zijn de uit te voeren kwaliteitscontroles beperkt tot de controles die expliciet zijn voorgeschreven door de fabrikant. Deze controles zijn vastgelegd in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en dienen strikt te worden gevolgd. Hierdoor wordt verzekerd dat het eindproduct voldoet aan de wettelijke en farmaceutische vereisten zonder dat een volledige farmaceutische analyse noodzakelijk is, zoals bij magistrale bereidingen het geval zou zijn (Saha, 2018).

In deze bachelorproef wordt de RCP bepaald aan de hand van DLC. Deze chromatografische techniek maakt het mogelijk verschillende chemische vormen van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ van elkaar te scheiden op basis van hun migratiegedrag tussen een stationaire en een mobiele fase (figuur 3). De stationaire fase bestaat doorgaans uit een dunne laag silicagel of kiezelzuur die is aangebracht op een chromatografische strip, terwijl de mobiele fase een geschikt solvent is. Tijdens de chromatografische ontwikkeling migreren de

verschillende Tc-fracties, afhankelijk van hun chemische eigenschappen. Na afloop wordt de verdeling van de radioactiviteit op de strip gemeten. Op basis hiervan kan de RCP worden berekend. De bekomen waarde wordt vervolgens getoetst aan vastgelegde acceptatiecriteria om te bepalen of het radiofarmacon geschikt is voor klinisch gebruik (Lablogic, 2024).



Figuur 3. Schematische weergave van de kwaliteitscontrole via DLC, waarbij het radiofarmacon (gewenst complex) wordt gescheiden van de radiochemische onzuiverheden op basis van hun migratieafstand over tijd. Geïnspireerd op Tamang (2025).

3 Materialen en methoden

3.1 Algemene werkomstandigheden en materialen

Alle bereidingen en kwaliteitscontroles van de radiofarmaca worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden in een geclassificeerde bioveiligheidskast (Clean Air EF/A5, klasse II) met loodafscherming. Tijdens alle handelingen wordt geschikte loodbescherming gebruikt en wordt gewerkt conform de nationale regelgeving voor radiofarmaceutische bereidingen en stralingsbescherming (Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle, 2026). Daarnaast worden een ringdosimeter en borstdosimeter gedragen om de individuele stralingsdosis te monitoren.

De commerciële kits worden vóór gebruik bewaard volgens de instructies van de fabrikant, namelijk onder 25 °C (of in de koelkast indien nodig) en beschermd tegen licht. Alle bereidingen en manipulaties vinden plaats vóór het bereiken van de vervaldatum van de kits. Volumemetingen van radiofarmaca gebeuren met behulp van naalden en spuiten. De activiteit van het generator-eluaat, de bereide radiofarmaca en de opgetrokken spuiten wordt bepaald met een activiteitsmeter (Comecer, IBC dose calibrator VIK-202 5051) en de software IBC-NM 4.5.5. Dit toestel is een ionisatiekamer die de uitgezonden gammastraling detecteert en omzet in een activiteitswaarde, uitgedrukt in megabecquerel (MBq).

3.2 Elutie van de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generator

Het benodigde radionuclide wordt verkregen als TcO_4^- -99m, verkregen door elutie van een $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generator (Ultra-Technekow, 25,8 GBq; geleverd door GE Healthcare of Curium). De generator wordt volgens een vast elutieschema geëluëerd, telkens ongeveer 24 uur na de vorige elutie, om een optimale opbrengst aan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ te bekomen. De beschikbare activiteit van het eluens wordt ingeschat op basis van de dag van de generatorcyclus. De elutie gebeurt met een steriele natriumchloride-oplossing (0,9%) volgens het standaardprotocol van de fabrikant (zie bijlage: figuur 5; Curium Netherlands B.V., 2019). De bekomen TcO_4^- -99m-oplossing wordt vervolgens gebruikt voor de radiomerking van de verschillende kits.

In deze bachelorproef worden zes verschillende kits onderzocht en bereid. Voor elk van deze producten zijn de bereidingswijze, de kwaliteitscontroles en de bewaarcondities strikt uitgevoerd conform de respectievelijke SKP, zoals uitgegeven door de fabrikanten (Cis-bio international, Curium Belgium, GE Healthcare en Radiopharmacy Laboratory Ltd.).

Wanneer in dit werk wordt verwezen naar de instructies of specificaties van een specifieke kit, dient de bijbehorende officiële SKP van het betreffende product als de geldende referentie voor de volledige bachelorproef. Een volledig overzicht van de geraadpleegde SKP-documenten is opgenomen in de literatuurlijst (CIS-bio international, 2024); (Curium Belgium, 2023); (Curium Belgium, 2024); (Curium Belgium, 2025); (GE Healthcare, 2024); (Radiopharmacy Laboratory Ltd., 2025).

Hoewel de SKP als primaire leidraad dient voor de kwaliteitscontrole, werd vastgesteld dat voor de radiofarmaca MAG3 en Pulmocis geen gedetailleerde chromatografische procedure voor de bepaling van de RCP was opgenomen in de officiële productinformatie. In deze specifieke gevallen werd daarom uitgeweken naar gevalideerde analysemethoden uit de wetenschappelijke literatuur (Persico et al., 2020); (Straub et al., 2018).

3.3 Bereiding van de ^{99m}Tc gemerkte radiofarmaca

Voor de bereiding van de verschillende ^{99m}Tc -gelabelde radiofarmaca wordt gebruikgemaakt van respectievelijke kits. Eerst wordt een geschikte hoeveelheid eluaat opgetrokken en wordt nagegaan of deze hoeveelheid aan radioactiviteit binnen het door de fabrikant opgegeven bereik ligt. Indien dit in orde is wordt er aangelengd met een steriele 0,9% NaCl-oplossing tot het vereiste volume zoals voorgeschreven door de fabrikant (zie bijlage: tabel 7). Indien het flacon onder stikstofatmosfeer staat, wordt na toevoeging van de TcO_4^- - 99m -oplossing een equivalent gasvolume verwijderd om overdruk te vermijden. Het flacon wordt daarna voorzichtig omgekeerd totdat het lyofilisaat volledig is opgelost of homogeen gesuspenseerd. Afhankelijk van het radiofarmacon volgt een incubatiestap bij kamertemperatuur (KT) en, indien vereist, een verhittingsstap om de complexvorming te bevorderen.

Na bereiding wordt een heldere oplossing of homogene suspensie verkregen die geschikt is voor verdere kwaliteitscontrole en klinisch gebruik. De tijdsperiode waarin de verschillende radiofarmacons chemisch en fysisch stabiel blijven bij welke bewaarcondities, staat beschreven in tabel 7. Voor het optrekken van patiëntenspuiten wordt het flacon vóór gebruik voorzichtig omgeschud om een homogene verdeling van de radioactiviteit te garanderen.

3.4 Kwaliteitscontrole

De RCP wordt bepaald via DLC. Een kleine hoeveelheid van het bereide radiofarmacon wordt op chromatografische strips gespot (Instant thin layer chromatography-silicic acid strips (iTLC-SA), Agilent Technologies of Instant thin layer chromatography-silica gel strips (iTLC-SG), Agilent Technologies), waarna de strips in een gesloten chromatografiekamer ontwikkeld worden met een productspecifieke mobiele fase (tabel 1) tot het solventfront een vooraf bepaalde migratieafstand bereikt. Reagentia gebruikt als mobiele fase werden aangekocht via Merck of VWR Chemicals en zijn opgelijst in tabel 1, kolom “mobiele fase”. Na ontwikkeling worden de strips aan de lucht gedroogd en gemeten met de radio-TLC-scanner (Lablogic Scan-RAM2) of de activiteitsmeter (Comcer, IBC dose calibrator VIK-202 5051). De RCP wordt berekend als het percentage activiteit dat overeenkomt met het gewenste ^{99m}Tc -complex ten opzichte van de totale gemeten activiteit. De indeling van de exacte regio's van interesse (ROI)-indeling en de berekeningswijze zijn productspecifiek en worden per radiofarmacon beschreven in de SKP (zie bijlage: tabel 8).

Nieuwe methode: DLC-scanner

Voor de geavanceerde methode worden eerst de DLC-condities volgens de SKP getest en indien nodig geoptimaliseerd. Het uitlezen gebeurde met de radio-TLC-scanner, die de radioactiviteit op de volledige lengte van de chromatografische strip meet en deze omzet in een chromatogram waarbij de activiteit wordt weergegeven in functie van de migratieafstand. Na ontwikkeling en droging wordt de DLC-strip in de scanner geplaatst en gescand. Op basis van het chromatogram worden de verschillende radioactieve fracties, geïdentificeerd en worden de ROI's afgebakend. De RCP wordt vervolgens automatisch berekend met de bijhorende software (Laura 6.4.10 SP2).

Wanneer de SKP-condities onvoldoende scheiding gaven, werden chromatografische parameters aangepast, waaronder type stationaire fase, het spotvolume (2-20 μL) met bijhorende radioactiviteit en de looplengte (100-200 mm).

Tabel 1. DLC-condities per radiofarmacon volgens de SKP.

Radiofarmacon	Stationaire fase	Mobiele fase	Spotvolume (µl)
Technescan HDP®	iTLC-SG (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Systeem A: 13,6% Natriumacetaat	5-10
		Systeem B: Ethylmethyleketon	
Technescan DMSA®	iTLC-SG (1 x 150 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 140 mm	Ethylmethyleketon	5-10
Technescan MAG3®	iTLC-SG (2-2,5 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 85 mm	Systeem A: Ethylacetaat/ Ethylmethyleketon (60:40 v/v)	Niet gespecificeerd
		Systeem B: Ethanol/dH ₂ O (90:10 v/v)	
Pulmocis®	iTLC-SG (2 x 150 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 140 mm	Methanol /dH ₂ O (85 : 15 v/v)	10
Nanoscint®	iTLC-SA (1 x 100 mm) met solvent origin 20 mm en solvent front 90 mm	Ethylmethyleketon	5
Myoview®	iTLC-SA (2 x 200 mm) met solvent origin 30 mm en solvent front 180 mm	aceton:dichloormethaan (65:35% v/v)	10

Conventionele methode: “knip-en-meet methode”

De RCP werd eveneens bepaald met een activiteitsmeter. Na ontwikkeling en droging werden de DLC-strips in vooraf bepaalde segmenten geknipt. Deze segmentatie gebeurde op basis van de positie van het solventfront en de verwachte Rf-waarden van het gewenste ^{99m}Tc -complex en mogelijke onzuiverheden (zie bijlage: tabel 8). De afzonderlijke segmenten werden in telbuisjes geplaatst en apart gemeten in de activiteitsmeter. De totale activiteit werd berekend als de som van alle segmenten, waarna de RCP werd bepaald.

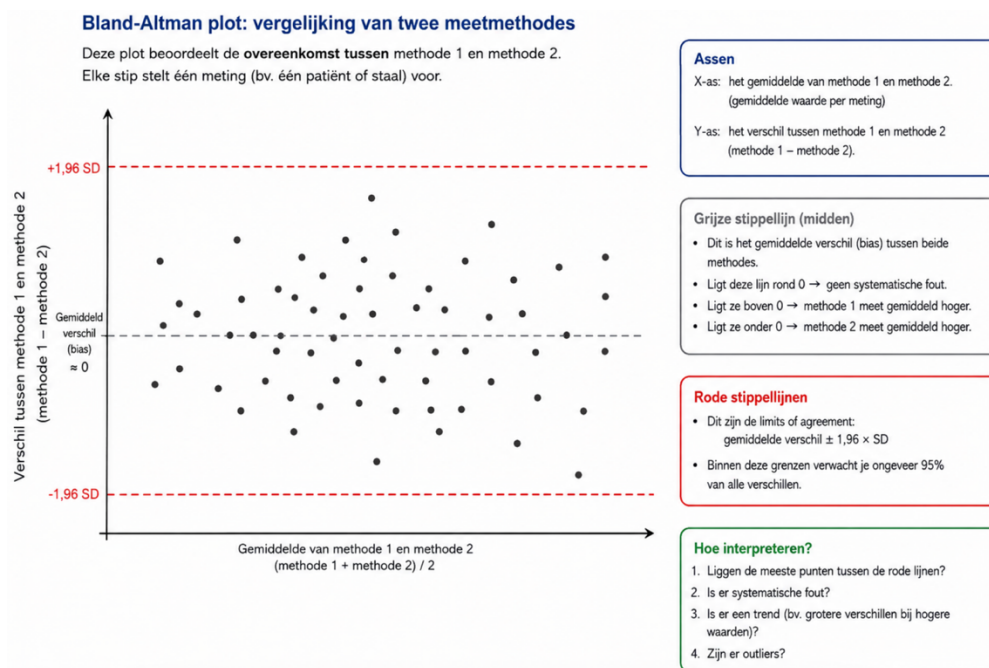
Het experimenteel deel bestaat uit 2 delen. In een eerste deel werden de TLC-plaatjes, ontwikkeld onder SKP-condities, uitgelezen met behulp van de DLC-scanner en vervolgens geoptimaliseerd. Op deze manier kon worden nagegaan of de geoptimaliseerde condities vergelijkbare resultaten opleveren als de oorspronkelijke SKP-condities. De uiteindelijke geoptimaliseerde methoden werden per radiofarmacon geëvalueerd over drie afzonderlijke productiedagen, telkens met drie herhalingen per dag, om de reproduceerbaarheid, precisie en juistheid van de metingen te beoordelen.

In een tweede deel werden de geoptimaliseerde condities zowel met de DLC-scanner als met de activiteitsmeter uitgelezen. Dit met als doel te evalueren of de nieuwe uitleesmethode gelijkwaardig is aan de conventionele “knip-en-meet”-methode. Ook hier werd per radiofarmacon geëvalueerd over drie afzonderlijke productiedagen, met telkens drie herhalingen per dag, zodat reproduceerbaarheid, precisie en juistheid op een consistente manier konden worden beoordeeld.

3.5 Statistiek

De resultaten worden weergegeven als het gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie (SD) voor het aantal uitgevoerde metingen (n). Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van Microsoft Excel. Voor de statistische analyse werden verschillende testen toegepast om verschillen tussen de methoden te evalueren. In een eerste stap werd een F-test uitgevoerd om na te gaan of de varianties van de datasets van de SKP-condities en de geoptimaliseerde condities, beide gemeten met de DLC-scanner, significant van elkaar verschilden. Op basis van dit resultaat werd vervolgens een gepaste gepaarde t-test gekozen: een t-test met gelijke varianties indien geen significant verschil werd vastgesteld ($p > 0,05$), of een t-test met ongelijke varianties indien dit wel het geval was. Hierbij werd een tweezijdige t-test uitgevoerd met een significantieniveau van $\alpha = 0,05$.

Voor de vergelijking tussen de verschillende meetmethodes, namelijk de DLC scanner en de “knip en meet” methode, werd gebruikgemaakt van een Bland-Altman-analyse (figuur 4), uitgevoerd met behulp van de Real Statistics Resource Pack in Microsoft Excel (Zaiontz, 2026). Deze methode wordt gebruikt om de overeenkomst tussen twee meetmethoden te beoordelen door het verschil tussen beide methoden uit te zetten tegen hun gemiddelde. Hierbij worden de gemiddelde afwijking (bias) en de grenzen van overeenstemming (limits of agreement) bepaald, wat toelaat om zowel systematische als toevallige verschillen tussen de methoden te evalueren (Bland & Altman, 1986).



Figuur 4. Algemene interpretatie van een Bland-Altman plot voor de beoordeling van de overeenkomst tussen twee meetmethodes.

4 Resultaten

4.1 Optimalisatie van DLC-condities met DLC-scanner

De analysecondities werden geoptimaliseerd vertrekkend van de SKP-condities (tabel 1) voor evaluatie met de DLC-scanner. De evaluatie van de methoden gebeurde door zowel de SKP-condities als de geoptimaliseerde condities in drievoud te testen op eenzelfde batch van het respectievelijke bereide radiofarmacon, alsook op drie verschillende productiedagen van het radiofarmacon.

Voor alle radiofarmaca werden vergelijkbare RCP-waarden bekomen onder zowel de SKP-condities als de geoptimaliseerde condities (tabel 2). Alle geanalyseerde batches voldeden aan de vooropgestelde RCP-specificaties. De standaarddeviaties bleven beperkt voor alle onderzochte radiofarmaca. De statistische analyse toonde geen statistisch significant verschil tussen de SKP-condities en de geoptimaliseerde condities ($p > 0,05$).

Tabel 2. Statistische gegevensverwerking van de SKP-condities en de geoptimaliseerde (OPT) condities met de DLC-scanner.

Radiofarmacon	Aantal metingen (n)	RCP		P-waarde	
		SKP-condities (%)	OPT-condities (%)	F-test	T-test
Technescan HDP®	9	98,23 ± 0,52	97,91 ± 0,93	0,06	0,38
Technescan DMSA®	3	98,16 ± 0,04	98,11 ± 0,04	0,42	0,24
Technescan MAG3®	3	95,09 ± 0,05	95,07 ± 0,07	0,29	0,65
Pulmocis®	9	99,78 ± 0,10	99,76 ± 0,12	0,30	0,73
Nanoscint®	9	99,27 ± 0,36	99,06 ± 0,64	0,06	0,41
Myoview®	3	99,40 ± 0,04	99,51 ± 0,06	0,32	0,07

Voor Technescan HDP®, Pulmocis® en Nanoscint® werden de resultaten afzonderlijk per productiedag weergegeven ter evaluatie van de intraday precisie en interday reproduceerbaarheid van de geoptimaliseerde DLC-condities (tabel 3). Er werden vergelijkbare gemiddelde RCP-waarden bekomen over de drie afzonderlijke productiedagen. De standaarddeviaties binnen de afzonderlijke productiedagen bleven beperkt voor alle onderzochte radiofarmaca.

Tabel 3. Evaluatie van de intraday precisie en interday reproduceerbaarheid van de geoptimaliseerde DLC-condities.

Radiofarmacon	Productiedag	Meting 1 (%)	Meting 2 (%)	Meting 3 (%)	gemiddelde $\pm$ SD (%)
Technescan HDP®	Dag 1	96,83	96,08	97,32	96,74 $\pm$ 0,62
	Dag 2	98,44	98,56	98,43	98,48 $\pm$ 0,07
	Dag 3	98,48	98,5	98,52	98,50 $\pm$ 0,02
Pulmocis®	Dag 1	99,66	99,61	99,62	99,63 $\pm$ 0,03
	Dag 2	99,92	99,9	99,85	99,89 $\pm$ 0,04
	Dag 3	99,74	99,8	99,77	99,77 $\pm$ 0,03
Nanoscint®	Dag 1	98,92	98,37	97,81	98,37 $\pm$ 0,56
	Dag 2	99,14	99,04	99,18	99,12 $\pm$ 0,07
	Dag 3	99,68	99,72	99,71	99,70 $\pm$ 0,02

De uiteindelijke DLC-condities per radiofarmacon worden weergegeven in tabel 4. Voor DMSA®, Pulmocis® en Myoview® werden aangepaste condities geselecteerd, terwijl voor HDP®, MAG3® en Nanoscint® de oorspronkelijke SKP-condities grotendeels behouden bleven, met uitzondering van het spotvolume.

Tabel 4. Geoptimaliseerde DLC-condities en knipplaats per radiofarmacon.

Radiofarmacon	Stationaire fase	Mobiele fase	Spotvolume (μl)
Technescan HDP®	iTLC-SG (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Systeem A: 13,6% Natriumacetaat	10
		Systeem B: Ethylmethyleketon	2
Technescan DMSA®	iTLC-SA (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Ethylmethyleketon	2
Technescan MAG3®	iTLC-SG (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Systeem A: Ethylacetaat/ Ethylmethyleketon (60:40 v/v)	3
		Systeem B: Ethanol/dH ₂ O (90:10 v/v)	
Pulmocis®	iTLC-SA (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Methanol /dH ₂ O (85 : 15 v/v)	2
Nanoscint®	iTLC-SA (1 x 100 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 90 mm	Ethylmethyleketon	5
Myoview®	iTLC-SG (1 x 170 mm) met solvent origin 15 mm en solvent front 160 mm	aceton:dichloormethaan (65:35% v/v)	5

4.2 Vergelijking tussen “knip-en-meet-methode” en DLC-scanner

De RCP, bepaald met de klassieke “knip-en-meet”-methode werd vergeleken met de resultaten bekomen via de DLC-scanner, gebruikmakend van de geoptimaliseerde DLC-condities (tabel 5). Voor alle onderzochte radiofarmaca werden zeer gelijkaardige RCP-waarden bekomen met beide methoden. De verschillen tussen de gemiddelde waarden zijn minimaal en liggen binnen de standaarddeviaties van de metingen. Voor beide methoden werden lage standaarddeviaties waargenomen.

Tabel 5. RCP bepaald met van de geoptimaliseerde condities met de activiteitsmeter en de DLC-scanner.

Radiofarmacon	Aantal metingen (n)	RCP activiteitsmeter $\pm$ SD (%)	RCP DLC-scanner $\pm$ SD (%)
Technescan HDP®	9	97,92 $\pm$ 0,82	97,91 $\pm$ 0,93
Technescan DMSA®	3	98,15 $\pm$ 0,04	98,11 $\pm$ 0,04
Technescan MAG3®	3	95,08 $\pm$ 0,03	95,07 $\pm$ 0,07
Pulmocis®	9	99,76 $\pm$ 0,15	99,76 $\pm$ 0,12
Nanoscint®	9	99,04 $\pm$ 0,58	99,06 $\pm$ 0,64
Myoview®	3	99,49 $\pm$ 0,01	99,51 $\pm$ 0,06

Om de overeenkomst tussen beide analysemethoden verder te evalueren, werd een Bland-Altman-analyse uitgevoerd. De gemiddelde verschillen en grenzen van overeenstemming worden weergegeven in tabel 6. Voor alle onderzochte radiofarmaca werd een gemiddeld verschil rond de nul gevonden. De grenzen van overeenstemming bleven beperkt voor alle onderzochte radiofarmaca.

Tabel 6. Bland-Altman analyse van de geoptimaliseerde condities met de activiteitsmeter en de DLC-scanner.

Radiofarmacon	Gemiddeld verschil $\pm$ SD verschil	Grenzen van overeenstemming
Technescan HDP®	0,01 $\pm$ 0,19	[-0,35;0,38]
Technescan DMSA®	0,03 $\pm$ 0,01	[0,01;0,06]
Technescan MAG3®	0,01 $\pm$ 0,04	[-0,06;0,08]
Pulmocis®	-0,01 $\pm$ 0,04	[-0,09;0,08]
Nanoscint®	-0,01 $\pm$ 0,11	[-0,24;0,21]
Myoview®	-0,02 $\pm$ 0,07	[-0,14;0,11]

5 Discussie

In deze bachelorproef werd de bruikbaarheid van een DLC-scanner geëvalueerd voor de bepaling van de RCP van ^{99m}Tc -radiofarmaca, en werd deze methode vergeleken met de traditionele “knip-en-meet”-methode. Daarnaast werd onderzocht of optimalisatie van de DLC-condities een meerwaarde biedt ten opzichte van de condities beschreven in de SKP.

Optimalisatie van DLC-condities met DLC-scanner

De afwezigheid van statistisch significante verschillen tussen de SKP-condities en de geoptimaliseerde condities suggereert dat beide analysemethoden vergelijkbare RCP-bepalingen opleveren voor de onderzochte radiofarmaca. Dit wijst erop dat de bestaande SKP-methoden reeds robuust en betrouwbaar zijn voor RCP-analyse met een DLC-scanner. De vergelijkbare RCP-waarden tussen beide condities ondersteunen bovendien de juistheid van de geoptimaliseerde methode. Daarnaast tonen de lage standaarddeviaties en de consistente resultaten over meerdere productiedagen aan dat de methode een goede precisie en reproduceerbaarheid vertoont. Dit bevestigt dat de DLC-scanner stabiele en betrouwbare metingen kan leveren onder verschillende experimentele omstandigheden (Lablogic, 2024).

Hoewel de optimalisaties geen significante invloed hadden op de gemeten RCP-waarden, werd tijdens de analyse wel vastgesteld dat bepaalde aangepaste condities leidden tot een duidelijkere chromatografische scheiding. In verschillende gevallen resulteerde dit in scherpere en beter afgelijnde pieken, waardoor de afbakening van de ROI's eenvoudiger werd. Aangezien de interpretatie van chromatogrammen een belangrijke rol speelt bij de berekening van de RCP, kan een betere scheiding bijdragen aan een meer consistente analyse en een vermindering van interpretatie-afhankelijke variatie (Saha, 2018).

Voor verschillende radiofarmaca konden bepaalde parameters, zoals de stationaire fase en de looplengte, worden gestandaardiseerd. Dit kan de praktische toepasbaarheid van de methode verhogen en het gebruik van uniforme werkwijzen binnen routinematige kwaliteitscontrole vergemakkelijken.

Deze resultaten maken duidelijk dat de DLC-scanner zowel onder SKP- als onder geoptimaliseerde condities consistente en betrouwbare resultaten oplevert. De optimalisaties dragen voornamelijk bij aan een verbeterde standaardisatie en gebruiksvriendelijkheid van de methode, zonder significante invloed op de gemeten RCP. Deze bevinding vormt de basis voor een verdere vergelijking met de klassieke “knip-en-meet”-methode.

Vergelijking tussen “knip-en-meet-methode” en DLC-scanner

De vergelijking tussen de DLC-scanner en de conventionele “knip-en-meet”-methode toont aan dat beide technieken vergelijkbare RCP-resultaten opleveren voor de onderzochte radiofarmaca. De beperkte verschillen tussen de gemiddelde RCP-waarden wijzen op een sterke overeenkomst tussen beide analysemethoden. De Bland-Altman-analyse bevestigt deze overeenkomst en toont aan dat de gemiddelde bias tussen beide methoden beperkt blijft. De limits of agreement bleven smal en binnen klinisch aanvaardbare grenzen (Lablogic, 2024). Er is dus geen uitgesproken systematische afwijking is tussen beide methoden.

De sterke overeenkomst tussen de DLC-scanner en de “knip-en-meet”-methode ondersteunt de juistheid van de DLC-scanner voor de bepaling van de RCP. De DLC-scanner levert consistente en betrouwbare metingen in vergelijking met de conventionele methode. Naast de vergelijkbare analytische prestaties biedt de DLC-scanner bijkomende praktische voordelen. De interpretatie van chromatogrammen gebeurt digitaal, waardoor de analyse minder afhankelijk wordt van manuele verwerking en interpretatie. Dit draagt bij aan een meer gestandaardiseerde en reproduceerbare uitvoering van de kwaliteitscontrole.

Op basis van deze bevindingen kan de DLC-scanner beschouwd worden als een bruikbaar alternatief voor de conventionele “knip-en-meet”-methode voor de bepaling van de RCP van ^{99m}Tc -radiofarmaca.

Voordelen van de DLC-scanner t.o.v. de “knip-en meetmethode”

Naast de analytische prestaties biedt de DLC-scanner ook belangrijke praktische voordelen. De methode is minder arbeidsintensief, aangezien het manueel knippen en afzonderlijk meten van segmenten niet meer nodig is. Dit resulteert in tijdswinst en een vermindering van het aantal handelingen, wat op zijn beurt de kans op menselijke fouten verlaagt (Lablogic, 2024). Bovendien zorgt de automatische verwerking en berekening van de resultaten voor een hogere mate van standaardisatie en eliminatie van rekenfouten. Daarnaast draagt de verminderde manipulatie van radioactief materiaal bij aan een verbeterde radioprotectie voor de laborant (Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle, 2026).

Dit neemt niet weg dat de conventionele “knip-en-meet”-methode haar waarde behoudt. Door haar opname in de SKP en haar langdurig en routinematig gebruik in de praktijk wordt ze als referentiemethode beschouwd. De methode breed is gevalideerd en fungeert als basis voor de validatie van nieuwe analysetechnieken (Saha, 2018). Het eenvoudige en transparante principe, waarbij de activiteit per segment rechtstreeks wordt gemeten, draagt verder bij aan de betrouwbaarheid en begrijpelijkheid van de methode. Daarnaast is deze techniek minder afhankelijk van gespecialiseerde apparatuur en software, wat haar robuust maakt in situaties waarin technische beperkingen of storingen optreden.

Aandachtspunten

De interpretatie van chromatogrammen bij gebruik van de DLC-scanner is afhankelijk van de afbakening van de ROI's, die kan variëren naargelang de software-instellingen en de operator. Foutieve instellingen kunnen op hun beurt leiden tot systematische afwijkingen in de berekende RCP. Voor sommige radiofarmaca was het aantal metingen beperkt ($n = 3$), wat de statistische kracht van de analyse vermindert en de betrouwbaarheid van de resultaten kan beïnvloeden (Konieczka & Namieśnik, 2009). Tot slot werd per radiofarmacon slechts één batchnummer van de gebruikte kit onderzocht, aangezien de duur van de stage het niet toeliet om meerdere batchnummers te analyseren. Hierdoor konden batchafhankelijke variaties niet worden meegenomen in deze studie.

Globaal kan gesteld worden dat zowel de SKP-methoden als de geoptimaliseerde methoden voldoen aan de vereiste kwaliteitscriteria voor de bepaling van RCP. Hoewel optimalisatie geen significante invloed heeft op de gemeten RCP, draagt ze wel bij aan een betere standaardisatie en interpretatie van de resultaten. De DLC-scanner blijkt een volwaardig en betrouwbaar alternatief voor de “knip-en-meet”-methode, met duidelijke voordelen op het vlak van efficiëntie, reproduceerbaarheid en veiligheid. Deze bevindingen ondersteunen de mogelijke implementatie van de DLC-scanner in de routinepraktijk van de radiofarmacie.

6 Conclusie

In deze bachelorproef werd onderzocht in welke mate een DLC-scanner een betrouwbaar en reproduceerbaar alternatief vormt voor de conventionele “knip-en-meet”-methode bij de kwaliteitscontrole van ^{99m}Tc -radiofarmaca.

De resultaten tonen aan dat de DLC-scanner, zowel onder SKP- als geoptimaliseerde condities, consistente RCP-waarden oplevert die ruim voldoen aan de vooropgestelde acceptatiecriteria. Het feit dat er geen statistisch significant verschil ($p > 0,05$) werd vastgesteld tussen de SKP-condities en de geoptimaliseerde condities, bevestigt de robuustheid van de geoptimaliseerde methoden. De optimalisatie leidde wel tot een verbeterde chromatografische scheiding, wat de interpretatie en standaardisatie van de methode bevordert. De vergelijking met de conventionele “knip-en-meet”-methode bevestigt de juistheid van de nieuwe methode. De Bland-Altman-analyse toonde aan dat de verschillen tussen beide technieken minimaal zijn en dat er geen sprake is van een systematische bias. Hierdoor kan worden geconcludeerd dat de DLC-scanner een correcte weergave geeft van de RCP en een volwaardig alternatief vormt voor de manuele methode.

Hoewel de resultaten overtuigend zijn, zijn er hypothesen die verder onderzoek vergen. Zo moet nog worden vastgesteld of de geoptimaliseerde condities dezelfde reproduceerbaarheid behouden wanneer er variatie optreedt tussen operatoren of verschillende lotnummers van de kits. De verwachting voor de toekomst is dat de DLC-scanner de standaardmethode zal worden voor kwaliteitscontrole binnen de radiofarmacie. De methode is niet alleen sneller en veiliger, maar biedt door de digitale opslag van chromatogrammen ook een betere traceerbaarheid in het kader van kwaliteitsberging.

7 Referenties

- Bland, J. M., & Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327(8476), 307–310. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90837-8)
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). *Physics in Nuclear Medicine* (4de editie). Elsevier Saunders. https://training.hepi.tsu.ge/Radet/Books/Physics_NuclMed.pdf
- CIS-bio international. (2024). SKP Pulmocis 2 mg. In *Geneesmiddelenbank*. Geraadpleegd op 5 januari 2026.
- Curium Belgium. (2023). SKP Technescan MAG3 1 mg. In *Geneesmiddelenbank*. Geraadpleegd op 5 januari 2026.
- Curium Belgium. (2024). SKP Technescan DMSA 1,2 mg. In *Geneesmiddeleninformatiebank*. Geraadpleegd op 5 januari 2026.
- Curium Belgium. (2025). SKP Technescan HDP 3 mg. In *Geneesmiddelenbank*. Geraadpleegd op 5 januari 2026.
- Curium Netherlands B.V. (2019). SKP Ultra-TechneKow FM, 2,15-43,00 GBq, radionuclide generator. In *Geneesmiddeleninformatiebank* (pp. 1–5). Geraadpleegd op 5 januari 2026. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h16136_smhc.pdf
- Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle. (2026). *JURION: Consultatie van de juridische databank (FANC)*. JURION. Geraadpleegd op 18 april 2026. <https://www.jurion.fanc.fgov.be/jurdb-consult/faces/consultatieOverzicht.jsp>
- Fischman, A. J., Alpert, N. M., & Rubin, R. H. (2002). *Pharmacokinetic imaging: A noninvasive method for determining drug distribution and action*. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(8), 581–602. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241080-00003>
- GE Healthcare. (2024). SKP Myoview 230 mg. Geraadpleegd op 5 januari 2026. In *Geneesmiddelenbank*.
- International Atomic Energy Agency. (2009). *Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends: No. 1* (L. Wiebe, R. Alberto, S. Lui, & A. Duatti, Red.; 1ste editie). International Atomic Energy Agency (IAEA). Geraadpleegd op 24 januari 2026. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1405_web.pdf

- Konieczka, P., & Namieśnik, J. (2009). *Quality Assurance and Quality Control in the Analytical Chemical Laboratory* (C. H. Lochmüller, Red.). CRC Press / Taylor & Francis Group. Geraadpleegd op 24 januari 2026. <https://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/19658/1/Piotr%20Konieczka.pdf>
- Lablogic. (2024). *Application Note Cut and Count vs. radio-TLC scanners*. Geraadpleegd op 21 februari 2026. <https://lablogic.com/data/file/9/7/Cut%20and%20Count%20Vs.%20Radio-TLC%20Scanning.1706088410.pdf>
- Parvez, M. S. (2017). *Determination of elution profile of a radionuclide generator system 99Mo/99mTc*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/321936942_Determination_of_Elution_Profile_of_a_Radionuclide_Generator_System_99Mo99mTc
- Persico, M. G., Marengo, M., De Matteis, G., Manfrinato, G., Cavenaghi, G., Sgarella, A., Aprile, C., & Lodola, L. (2020). 99mTc-68Ga-ICG-Labelled Macroaggregates and Nanocolloids of Human Serum Albumin: Synthesis Procedures of a Trimodal Imaging Agent Using Commercial Kits. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/3629705>
- Radiopharmacy Laboratory Ltd. (2025). SKP Nanoscint 0,5 mg. Geraadpleegd op 5 januari 2026. In *Geneesmiddelenbank*.
- Saha, G. B. (2018). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (Frost Stephanie, Finch Miranda, & Moore Margaret, Red.; 7de editie). Springer International Publishing AG. Geraadpleegd op 24 januari 2026. https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/fundamentals_of_nuclear_pharmacy.pdf
- Straub, M., Leresche, M., Pilloud, C., Devynck, F., Stritt, N., & Hesselmann, R. (2018). A new two-strip TLC method for the quality control of technetium-99m mercaptoacetyl-triglycine (99mTc-MAG3). *EJNMMI Radiopharmacy And Chemistry*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s41181-018-0040-5>
- Tamang, S. (2025). Thin-layer chromatography (TLC): Principle, procedure, uses. Microbe Notes. Geraadpleegd op 18 april 2026. <https://microbenotes.com/thin-layer-chromatography/>
- Zaiontz, C. (2026). *Bland-Altman Analysis and Plot*. Real Statistics Using Excel. Geraadpleegd op 7 maart 2026.
- Zolle, I. (2007). *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine* (Zolle Ilse, Red.; 1ste editie). Springer-Verlag. Geraadpleegd op 24 januari 2026. <https://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/72558/1/541.pdf>

8 Bijlagen

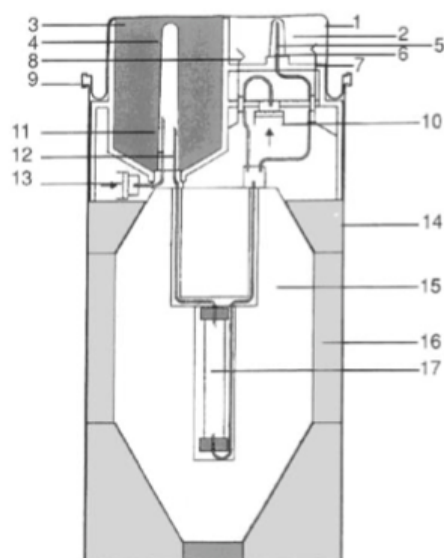
Tabel 7. Overzicht van productspecifieke bereidingsparameters voor ^{99m}Tc -gelabelde radiofarmaca.

Radiofarmacon	Ligand	Volume ^{99m}Tc (mL)	Aanlengen tot (met 0,9% NaCl)	Maximale activiteit (GBq)	Incubatie	Stabiliteit
Technescan HDP 3 mg [®]	Natrium-oxidronaat	3-10	Niet gespecificeerd	≤ 14	Niet gespecificeerd bij KT	8 u in koelkast
Technescan DMSA 1,2 mg [®]	Succimeer	1-5	Niet gespecificeerd	1,2-3,7	15 min bij KT	4 u in koelkast
Technescan MAG3 1 mg [®]	Mertiatide	max 3	10 ml	$\leq 2,960$	10 min bij 120 °C	8 u in koelkast
Pulmocis 2 mg [®]	Macro-geaggregeerd humaan albumine	3-10	Niet gespecificeerd	0,4-3,7	15 min bij KT	8 u in koelkast
Nanoscint 0,5 mg [®]	Nanocolloïdaal albumine	1-5	Niet gespecificeerd	0,185-5,5	20 min bij KT	8 u beneden 25 °C
Myoview 230 μg [®]	Tetrofosmine	4-8	Niet gespecificeerd	$\leq 1,5/\text{ml}$	15 min bij KT	12 u in koelkast

Tabel 8. Resultaatinterpretatie en minimale RCP per radiofarmacon.

Radiofarmacon	Resultaatinterpretatie	Minimale RCP
Technescan HDP®	<u>Systeem A:</u> Origin: $(^{99m}\text{Tc})\text{CO}_2$ en colloïdaal Tc Front: Tc-oxidronaatcomplex en TcO_4^- -99m	≥ 95%
	<u>Systeem B:</u> Origin: Tc-oxidronaatcomplex en colloïdaal Tc Front: TcO_4^- -99m	
Technescan DMSA®	Origin: Tc-succimeercomplex (binding ≥ 98%) Front: $(^{99m}\text{Tc})\text{CO}_4^-$ (≤ 2%)	≥ 95%
Technescan MAG3®	<u>Systeem A:</u> Rf (0): ^{99m}Tc -MAG3 Rf (1): $^{99m}\text{TcO}_4$ & ^{99m}Tc -MAG2	≥ 94%
	<u>Systeem B</u> Rf (0): $^{99m}\text{TcO}_2$, 99m-tatraat Rf (1): ^{99m}Tc -MAG3, $^{99m}\text{TcO}_4$ & ^{99m}Tc -MAG2	
Pulmocis®	Rf (0): Gelabelde nanocolloïden/ Macro-geaggregeerd albumine Rf (1): Vrij $(^{99m}\text{Tc})\text{CO}_4^-$ en vrij indocyaninegroen	≥ 90%
Nanoscint®	Rf (0-0.2): ^{99m}Tc -humaan serumalbuminecolloïd	≥ 95%
	Rf (0.8-1): vrije $(^{99m}\text{Tc})\text{CO}_4^-$ en andere oplosbare onzuiverheden	
Myoview®	Rf (0): $(^{99m}\text{Tc})\text{CO}_2$ en mogelijke hydrofiele onzuiverheden	≥ 90%
	Rf (0,25): ^{99m}Tc -tetrofosmine	
	Rf (0,8-1): vrij TcO_4^- -99m	

Figuur 5. Instructies voor de bereiding van radioactieve geneesmiddelen (Curium Netherlands, 2019).



Schematische weergave van Ultra-TechneKow FM:

- 1 Deksel
- 2 Elutiestation
- 3 Houder voor eluentfles
- 4 Plastic naaldbeschermer voor eluentnaalden
- 5 Rubber naaldbeschermer voor eluaatnaald
- 6 Uitlaatnaald voor eluaat
- 7 Veiligheidsklep
- 8 Klep voor gedeeltelijke elutie
- 9 Sluistring
- 10 Luchtfilter voor gedeeltelijke elutie
- 11 Toevoernaald voor steriele lucht
- 12 Toevoernaald voor eluent
- 13 Luchtfilter voor eluentfles
- 14 Blik
- 15 Loodschild
- 16 Ondersteuning voor loodschild
- 17 Generatorkolom

Aanwijzingen voor gebruik

De elutie dient te geschieden in een omgeving waar de steriliteit van de generator gewaarborgd is.

Voorbereiding

1. Maak de verzegeling van de sluitring open, bewaar hem samen met het deksel.
2. Plaats de Ultra-TechneKow FM in de UltraTechneKow SAFE of achter een andere geschikte laboratorium afscherming met de elutienaald naar voren.

NB De naalden zijn steriel onder hun beschermers en de generator onder het deksel is schoon. Rijkelijk desinfecteren met alcoholhoudend desinfectans wordt daarom afgeraden, temeer daar dit de merking met ^{99m}Tc ongunstig kan beïnvloeden.

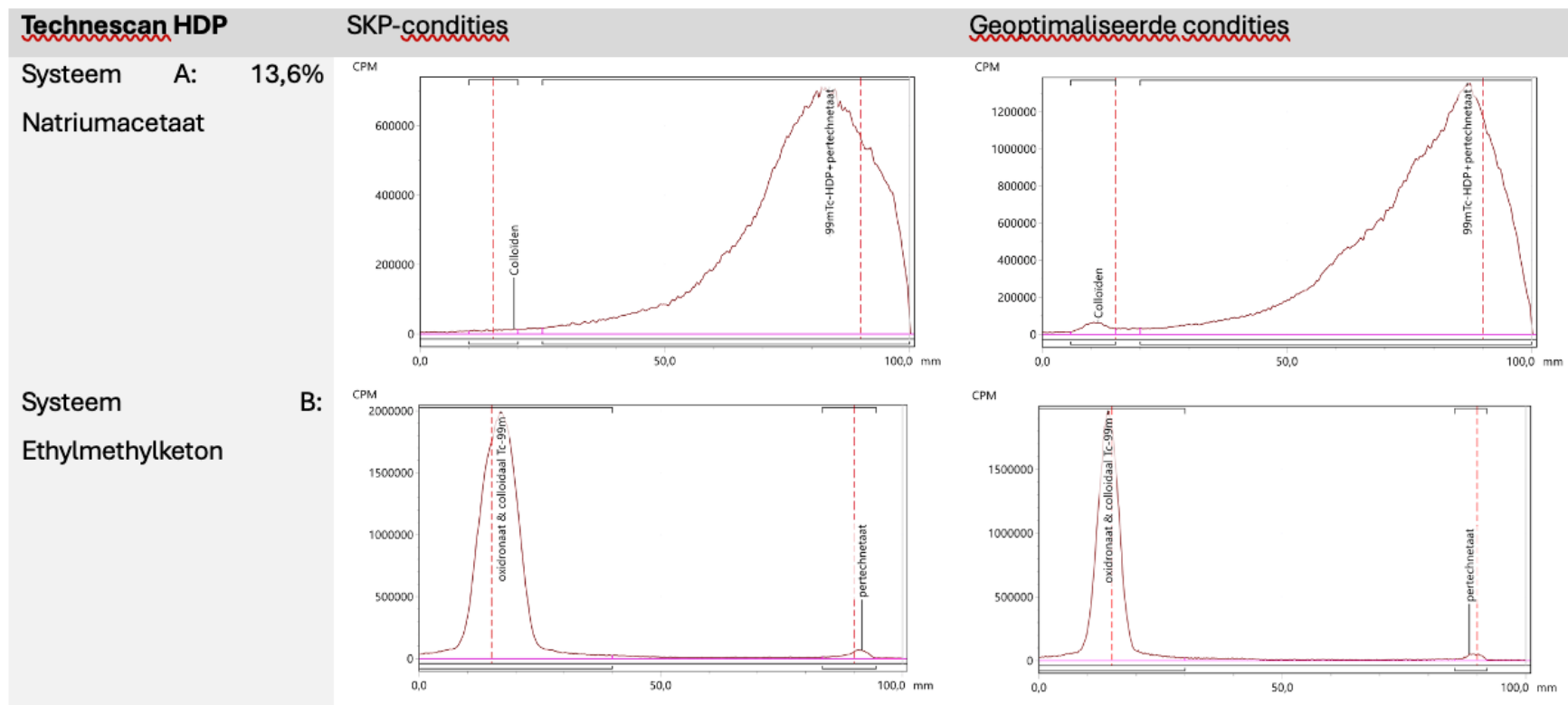
3. Verwijder het “flip-off deksel” van de felscapsule van de eluentfles, desinfecteer de stop, verwijder (en bewaar) de plastic naaldbeschermer van de toevoernaald en laat de fles in de houder zakken.
4. Verwijder het “flip-off” deksel van de felscapsule van de steriele flacon en zet hem in de steriele flacon afscherming.
5. Verwijder (en bewaar) de rubber naaldbeschermer van de uitlaatnaald en laat de afgeschermd steriele flacon in het elutiestation zakken.

Elutie

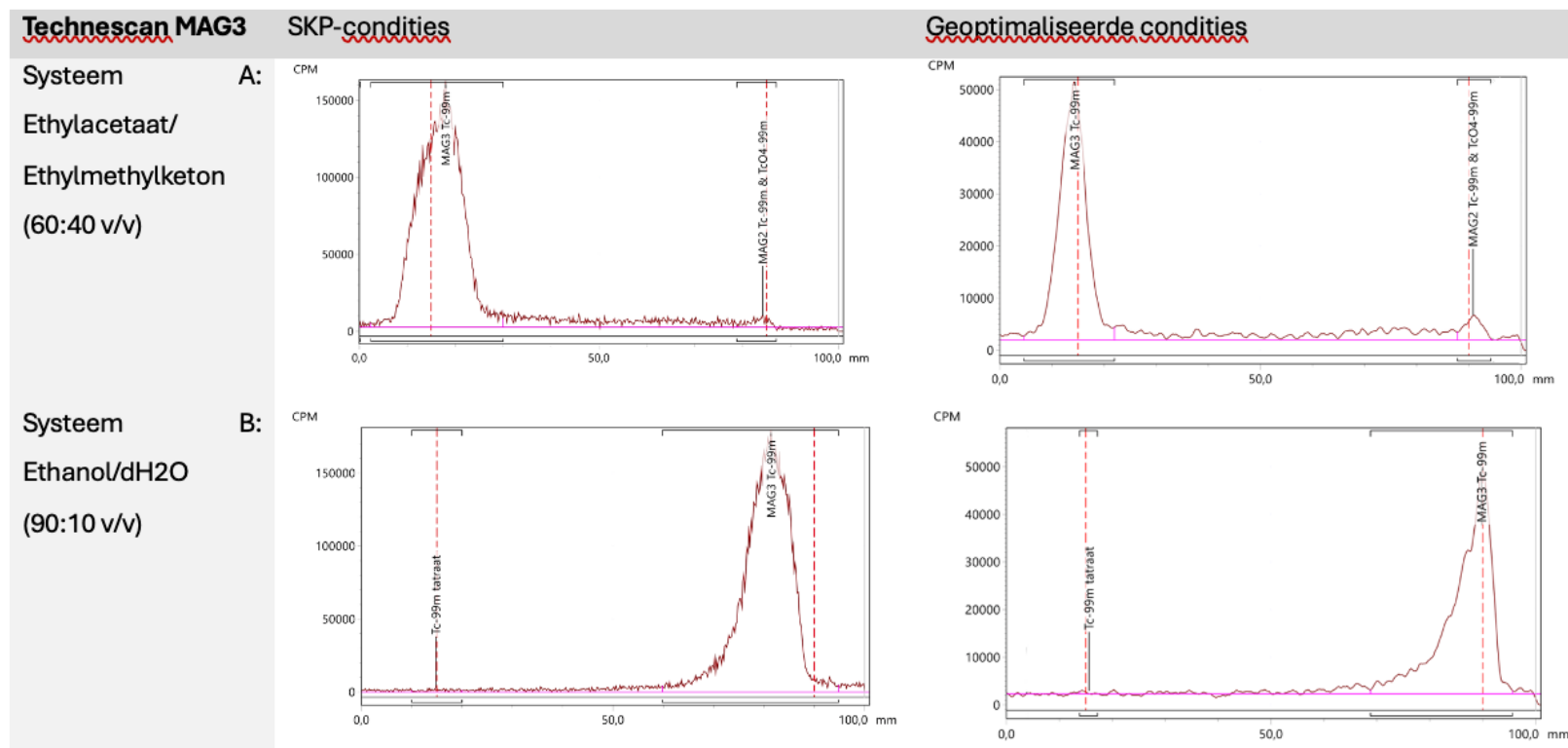
- 1 Verwijder het “flip-off” deksel van de capsule van de gewenste TechneVial, desinfecteer de stop, laat het desinfecteringsmiddel volledig verdwijnen en zet de TechneVial in de UltraVial Shield (de TechneVial bevat nog wat resten water als gevolg van het sterilisatieproces).
- 2 Vervang de afgeschermd steriele flacon door de UltraVial Shield; houd het loodglasvenster naar voren.
- 3 De elutie begint. Het proces kan worden onderbroken afhankelijk van het gewenste volume (Pertechnetaat (^{99m}Tc) concentratie/ml). De elutie wordt **altijd** beëindigd door de UltraVial Shield een kwart slag te draaien en enkele seconden naar beneden te drukken (de TechneVial wordt hierdoor met steriele lucht gevuld).
- 4 Vervang de UltraVial Shield door een afgeschermd steriele flacon.

Onderbreek de elutie nooit door de techneVial afscherming op te lichten!

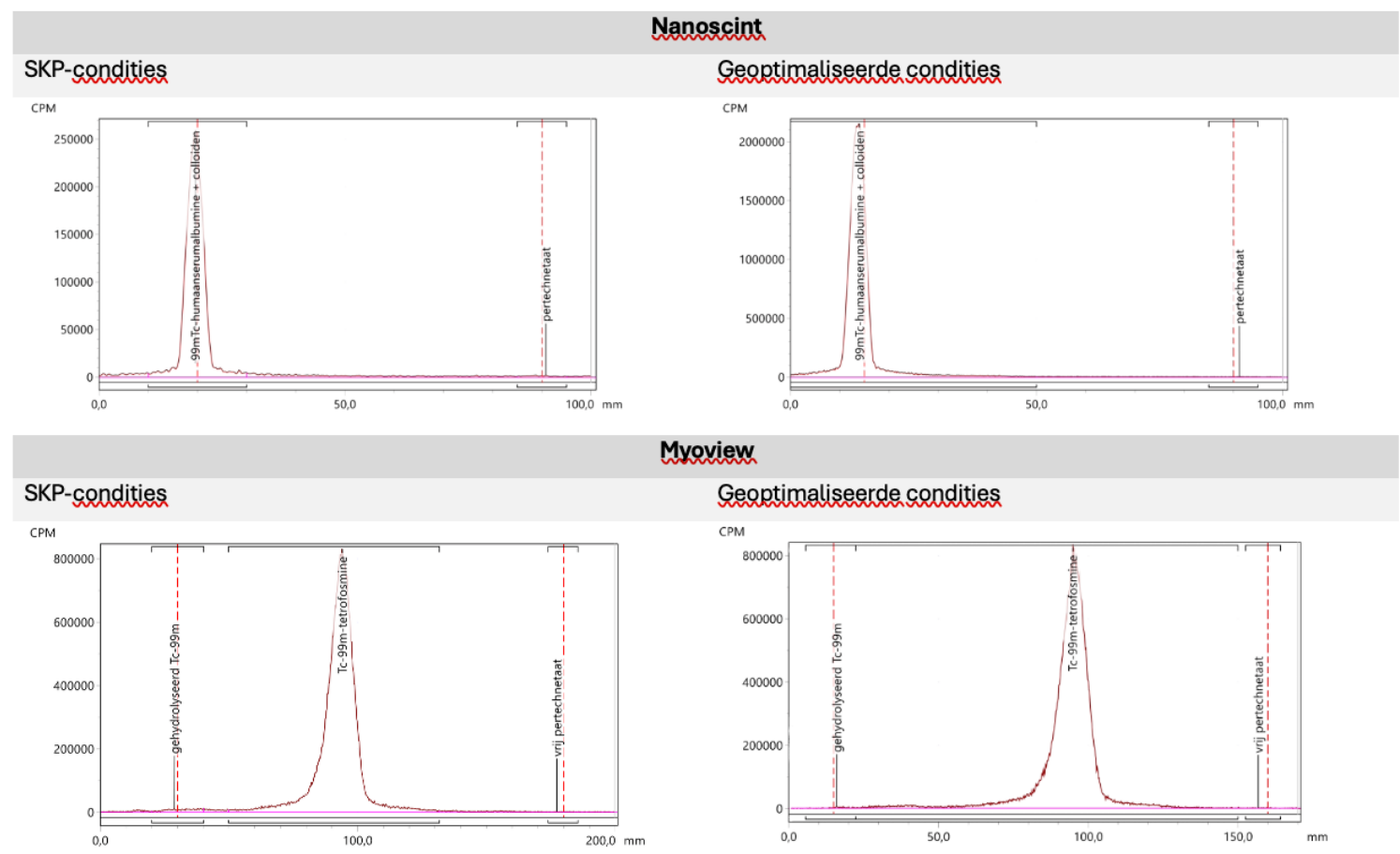
Tabel 9. Voorbeeld van SKP-condities en geoptimaliseerde condities (Technescan HDP).



Tabel 10. Voorbeeld van SKP-condities en geoptimaliseerde condities (Technescan MAG3).



Tabel 11. Voorbeeld van SKP-condities en geoptimaliseerde condities (Nanoscint & Myoview).



Tabel 12. Voorbeeld van SKP-condities en geoptimaliseerde condities (Technescan DMSA & Pulmocis).

