GEMEENSCHAPPELIJKE UITGAVE

MEMO RAD

JAARGANG 24 - NUMMER 4 - WINTER 2019

tijdschrift voor
NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Themanummer

Nucleaire Geneeskunde & Radiologie

41e jaargang 2019 nummer 4 issn 1381 - 4842

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

LUTATHERA®

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; www.lareb.nl

Naam van het geneesmiddel:
Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

Farmaceutische vorm:
Oplossing voor infusie. Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame bestanddelen:
Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie. De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

LUTATHERA® is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pan-creatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen.

Dosering en wijze van toediening: Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaceutica te hanteren in aangewezen klinische omgevingen en na evaluatie van de patiënt door een gediplomeerde arts. Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinerecepto-ren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever (tumoropnamescore ≥ 2). Daarnaast zijn vóór elke toediening en tijdens de behandeling, biologische tests vereist om de toestand van de patiënt opnieuw te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusieinterval, aantal infusies). Zie de volledige SPC voor meer informatie. Het aanbevolen behandelingsschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken, hetgeen kan worden verlengd tot 16 weken in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast (DMT, dose modifying toxicity). Om de nieren te beschermen moet een aminozuuroplossing intraveneus worden toegediend. Zie de volledige SPC voor meer informatie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, is het volume van de oplossing aangepast tussen 20,5 ml en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen. Lutathera moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 30 minuten, tegelijk met een aminozuuroplossing, via een contralaterale intraveneuze infusie (aparte intraveneuze katheter en gestart 30 minuten vóór de infusie van Lutathera). Het geneesmiddel mag niet als bolus worden geïnjecteerd. Premedicatie met anti-emetica dient 30 minuten voor de aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing te worden geïnjecteerd. De aanbevolen infusiemethode voor de toediening van Lutathera is de zwaartekrachtmethode. Tijdens de toediening dienen de aanbevolen voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Lutathera dient rechtstreeks vanuit de oorspronkelijke container te worden geïnfundeerd. De injectieflacon mag niet worden geopend en de oplossing mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnfundeerd via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel in de ader is geplaatst. Zie de volledige SPC voor meer informatie over opslag, ruimte en benodigdheden alsmede de gedetailleerde toedieningsprocedure. In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken. **Contra-indicaties:** Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten en nierfalen met een creatinineklaring van < 30 ml/min. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Bijzondere voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min, hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie, botmetastase of die eerder chemotherapie hebben ontvangen. Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera. Factoren zoals leeftijd > 70 jaar, verminderde nierfunctie, cytopenieën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkylerende middelen) en eerdere radiotherapie worden aangegeven als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL. Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen. Regels voor bescherming tegen radioactieve straling dienen te worden gevolgd, waaronder bijzondere voorzorgsmaatregelen in het geval van extravasatie en urine-incontinentie. Zie de volledige SPC voor meer informatie of maatregelen voor de bescherming tegen radioactieve straling. Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen zijn beenmergtoxiciteit met trombocytopenie, lymfopenie, anemie of pancytopenie. Nefrotoxiciteit met hematurie, nierfalen, proteïnurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, elektrocardiogram QT verlengd, hypertensie, overmatig blozen, hypotensie, dyspneu, abdominale distensie, diarree, abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, gastritis, hyperbilirubinemie, alopecia, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, acuut nierletsel, verhoogde leverfunctietesten. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; www.lareb.nl.

Farmacotherapeutische Groep:
Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04
Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Frankrijk
Nr. van de vergunning voor het in de handel brengen:
EU/1/17/1226/001
Algemene indeling voor de aflevering:
UR
Datum product informatie:
April 2019

Advanced Accelerator Applications (AAA)
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands
Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12
www.adacap.com

Advanced Accelerator Applications
A Novartis Company

INHOUD

Eerste nucleair radiologen in Nederland – wat gaan ze doen?
Interview met T. van de Weijer en I. Bosma 2274

Plaatsbepaling van nucleair geneeskundige cardiovasculaire beeldvorming in het Corona-tijdperk
H. Verberne, D. Verschure, A. Scholtens, A. Glaudemans, R. Slart 2278

Entrepreneurship in de beeldvorming: modeverschijnsel of toekomstrealiteit?
W. Grootjans, O. Hertgers, M. van Buchem 2284

De toekomst van PET
A. Lammertsma 2293

De toekomst van radioactieve tracers voor diagnostiek en therapie
Interview met zeven experts 2299

Visualising the future of journals on nuclear medicine and molecular imaging
Interview with Ignasi Carrió Gasset 2311

Protonentherapie en multimodale beeldvorming
D. Vriens en M. van Vulpen 2314

Short update on radioembolisation in the Netherlands
A. Braat 2324

Cursus- en congresagenda 2334

EDITORIAL

Kruispunt in beeldvorming

We lopen op het eind van het tweede decennium van het derde millennium. Een decennium met ups en downs, waarin historie werd geschreven en toekomst is gevormd. In hun boek *Why Nations Fail* stellen Acemoglu en Robinson dat de toekomst van een natie wordt bepaald door de respons van die natie op bepaalde kritische punten in een verder niet te beïnvloeden verloop van gebeurtenissen.

Dergelijke kritische punten waren er te over de afgelopen tien jaar. Bijvoorbeeld de Jasmijnrevolutie in het Midden-Oosten eind 2010, de positieve (lees: negatieve) uitkomst van het Brexit-referendum, de verkiezing van president Trump en de anti-China protesten in Hong Kong. Hoe deze kritische punten de jaren 20 zullen beïnvloeden weten we nu nog niet, maar het aardige van de theorie van Acemoglu en Robinson is dat onze reactie op deze gebeurtenissen ons lot bepaalt. We hebben het dus zelf in de hand.

Op een andere schaal geldt dit ook voor de kritische punten die het afgelopen decennium hebben plaatsgevonden op het gebied van medische beeldvorming. Als eerste in de wereld zijn wij in Nederland vijf jaar geleden gestart met een volledig geïntegreerde opleiding radiologie en nucleaire geneeskunde. Een ambitieus plan, zeker, waarbij in de afgelopen jaren vraagtekens zijn gezet bij de haalbaarheid. De 'beeldvormer van de toekomst' moet namelijk beschikken over een brede algemene basiskennis van de radiologie en nucleaire geneeskunde en excelleren op tenminste één klinisch gebied. Twee specialismen van samen tien jaar opleidingstijd, gereduceerd tot een opleiding van slechts vijf jaar. De reuring is begrijpelijk. Desondanks zijn de eerste Corona-aios afgelopen jaar op de werkvloer verschenen en is de nieuwe nucleair radioloog een feit.

Tegelijkertijd blijven de ontwikkelingen binnen beide vakgebieden zich in rap tempo opvolgen. De implementatie van nieuwe radiofarmaca, hetzij in een therapeutische, hetzij in diagnostische setting, is in de jaren 10 buitengewoon snel verlopen. Multifasische CT's en 3T MRI-scanners behoren tot de standaarduitrusting van de radioloog. Het succes van intra-arteriële therapie is indrukwekkend. Onze vakken kennen een technologische vooruitgang waar we nog middenin zitten, of misschien zelfs nog aan het begin van staan. Met de opkomst van artificiële intelligentie en *theranostics* verwachten we een nieuwe, revolutionaire verandering binnen ons vak die onze werkzaamheden verder zal bepalen.

Tot slot is er de steeds luidere roep vanuit de maatschappij om zinvol met middelen om te gaan. Meer en meer moet er nagedacht worden over efficiency en de toegevoegde waarde van een diagnostische en therapeutische procedure. En over hoe men zich dient te organiseren binnen een ziekenhuis.

Deze kritische punten dwingen ons na te denken over de reactie die wij als persoon, als beroepsgroep en als wetenschappelijke vereniging willen uitdragen. Voor ons als twee afzonderlijke redacties van de twee vakbladen was dit het uitgelezen

moment om kennis met elkaar te maken en (vooralsnog eenmalig) de handen ineen te slaan voor een gezamenlijk themanummer. Zodat we kunnen laten zien dat wij de toekomst in eigen hand hebben. Wat de 'beeldvormer van de toekomst' precies zal doen moet in het komende decennium nog blijken. Hoe de verdere versmelting van onze twee vakken zal verlopen, eveneens. Uit ons (recente) verleden kunnen we in elk geval leren dat grote veranderingen mogelijk zijn. En, misschien is het allerbeste devies nog wel: laat de toekomst gewoon op je af komen.

Voor nu, veel leesplezier!

Ikrame Oulad Abdennabi en Ben Bulten

Interview met Corona-aios Tineke van de Weijer en Irene Bosma

Eerste nucleair radiologen in Nederland - wat gaan ze doen?

Bijna vijf jaar na het starten van de geïntegreerde opleiding nucleaire geneeskunde en radiologie in Nederland ronden de Corona-aios van het eerste uur hun opleiding af. Na haar differentiatie Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Radiologie in het Maastricht UMC+ is Tineke van de Weijer sinds juli 2019 officieel de eerste nucleair radioloog. Irene Bosma rondt binnenkort haar opleiding in het LUMC af. Hoe kijken zij terug op hun jaren als Corona en vooruit naar de toekomstige perspectieven in het vakgebied?

Tineke van de Weijer

Irene Bosma

De Corona-opleiding (Commissie Opleidingsintegratie RadiOlogie – Nucleaire Geneeskunde) bestaat uit twee delen: de common trunk van tweeëneenhalf jaar waarin kennis gemaakt wordt met alle facetten van de radiologie en een stage nucleaire geneeskunde en de differentiatiefase van tweeëneenhalf jaar waarin anderhalf jaar besteed wordt aan de gekozen differentiatie. Wat beschouwen jullie als sterke aspecten in deze aanpak?

Irene: 'Ik vind het positief dat alle aios in de Corona-opleiding in de common trunk de gelegenheid krijgen om kennis te maken met alle modaliteiten van de diagnostische beeldvorming. We leren de indicaties voor de verschillende onderzoeken, waar deze elkaar aanvullen of wanneer ze juist geen toegevoegde waarde hebben. Hierdoor zijn de Corona-aios beter in staat de vragen van aanvragers te beantwoorden en ze te helpen zo efficiënt mogelijk tot een diagnose te komen. Het is een voordeel om alle beeldvorming die is gedaan bij een patiënt zelf te kunnen beoordelen.'

Tineke: 'Ik ben een groot voorstander van de nieuwe opleiding. De combinatie radiologie en nucleaire geneeskunde is niet alleen heel mooi, maar ook noodzakelijk. De opmars van de hybride beeldvorming en de komst van de PET-MRI vragen om kennis van zowel de nucleaire beeldvorming als de radiologie. Anatomie en fysiologie gaan hier hand in hand.
De common trunk van tweeëneenhalf jaar biedt de mogelijkheid om alle beeldvormende technieken onder de knie te krijgen en een basisbegrip van de verschillende uitingsvormen van de diverse pathologieën te leren kennen. Daarnaast biedt deze basis ruimte voor zelfontwikkeling en de kans om je eigen competenties te verkennen. Hierbij krijgen we een mooie mix tussen de acute en chronische ziekten. Het geeft de mogelijkheid tot een kijkje in de keuken binnen alle differentiaties. Dat biedt een mooie kans om ook onbekend terrein te verkennen. Tweeëneenhalf is jaar te kort om een superspecialist te worden. Een differentiatie is dan ook essentieel. De combinatie van achttien maanden nucleaire geneeskunde en twaalf maanden radiologie in de differentiatiefase is essentieel om de kennis binnen de radiologie te onderhouden. De afwisseling tussen de nucleaire en de radiologie vind ik erg verfrissend. Bovendien biedt dit de kans om ook de radiologische verrichtingen te onderhouden. Hierdoor worden hopelijk niet alleen goede hybride nucleair geneeskundig radiologen afgeleverd, maar krijgen we ook de kans om de competenties binnen de radiologie verder te ontwikkelen. Mogelijk bevordert dit de samenwerking en integratie tussen beide vakgebieden.'

Wat kan er beter aan de opleiding?

Irene: 'Wat ik soms mis, is het gebrek aan continuïteit als gevolg van onderbreking door diensten. Het is bijvoorbeeld lastig om een nucleaire therapie patiënt in het hele traject van diagnostiek en behandeling te vervolgen.
De tijd die we binnen Corona te besteden hebben aan de nucleaire differentiatie is minder dan bij de oude opleiding. Ik verwacht voor de langere termijn niet dat dit een groot

probleem zal zijn. De steile leercurve die iedereen heeft aan het begin van de opleiding wordt naarmate we langer bezig zijn vlakker, de leeropbrengst van meer tijd wordt lager. Natuurlijk is het *finetunen* van wat je in die laatste periode van de opleiding doet ook relevant. Het blijft altijd belangrijk je bewust te zijn van de grenzen van kennis en vaardigheden, en dat je met collega's kunt overleggen wanneer je dat nodig vindt.
Niemand is aan het eind van zijn specialistenopleiding uitgeleerd. Zeker niet in een snel ontwikkelend vak als het onze. Tijdens de opleiding ontwikkel je de vaardigheid zelf nieuwe dingen te leren; bijvoorbeeld uitzoeken hoe je onderzoeken met een nieuwe *tracer* moet beoordelen.'

Tineke: 'Natuurlijk is een nadeel dat de periode van achttien maanden waarin nu de basis wordt gelegd voor de nucleaire geneeskunde te kort is om alle speciale verrichtingen te kennen. Het creëert echter wel een goede basis voor de alledaagse praktijk voor zowel PET- als conventionele beeldvorming. Dit volstaat zeker om als jonge klare mee aan de slag te gaan. Het doorleren na de opleiding blijf wel zeer belangrijk. Ik denk ook dat het goed is om je eigen expertise binnen de nucleaire geneeskunde verder te ontwikkelen en dit te ondersteunen door ook de expertise op dit deelgebied binnen de radiologie te verruimen. Hierdoor word je als het ware een echte superspecialist die alle beeldvorming kan beheren binnen een specialisme, en deze ook kan transleren naar therapieën waar nodig.
Een gemis in de huidige opzet van ons curriculum is de klinische stage. Ik heb binnen mijn opleiding de kans gekregen een cardiologie- en endocrinologiestage te doen. Ik denk dat dit een essentieel onderdeel is van de opleiding voor de cardiologische verrichtingen en de therapieën. Gelukkig worden nu de mogelijkheden verkend om klinische stages binnen de opleiding in te passen. Er is ook de mogelijkheid om drie maanden van de opleiding in een ander centrum te volgen. Ik denk dat het heel goed is om ook buiten je eigen centrum een deel van de differentiatie te doen; met name omdat het aanbod van de onderzoeken tussen de centra binnen de nucleaire geneeskunde erg verschilt.
Kortom, ik denk dat de nieuwe opleiding veel te bieden heeft. Natuurlijk zitten we nog in een beginfase, waarin de eerste nucleair geneeskundig radiologen pas beginnen uit te stromen. De eerste evaluaties wijzen uit waar er aan de opleiding is bij te schaven. Ik denk zeker dat de huidige differentianten zeer competente en enthousiaste aios zijn, die zelf waakzaam zijn dat ze de juiste competenties beheren aan het einde van de opleiding en ook heel goed weten waar hun eigen grenzen liggen.
Een fellowship is zeker een goede aanvulling voor de opleiding, maar ook zonder een *fellowship* kan men zich in veel centra zeker nog doorontwikkelen. De nucleaire geneeskunde is dan ook een vak dat zich snel ontwikkelt en blijft ontwikkelen.
De eerste klinische PET-CT werd pas in 2001 geïntroduceerd. Destijds hebben de nucleair geneeskundigen zich ook moeten ontwikkelen om met deze techniek verder te gaan. Inmiddels heeft de PET een vrij centrale plaats ingenomen binnen de nucleaire geneeskunde. Zo zal dat mogelijk ook gaan met de *theragnostics* die wellicht de toekomst van ons vak zullen gaan bepalen. Kortom de nucleaire geneeskunde is een vak, continu in ontwikkeling. Doorstuderen na de opleiding is een vereiste voor iedereen.'

In de common trunk fase van de Corona-opleiding komt de nucleaire geneeskunde aan bod in een stage van twee maanden. Is deze stage voldoende om in contact te komen met de hele breedte van nucleair geneeskundige applicaties?

Irene: 'Ik ben aangenomen voor een opleidingsplaats van de 'oude stijl' nucleaire geneeskunde, net vóór de officiële start van Corona. Ik begon aan de opleiding met de wens om de differentiatie NGMR te kiezen en heb geprobeerd om het vak in de volledige breedte te leren kennen om te zien of het aan mijn verwachtingen voldeed. Volgens mij is dat aardig gelukt. Ik heb het voordeel gehad dat nucleaire geneeskunde mijn eerste stage was. Hierdoor is deze niet onderbroken door diensten, onderwijs en congressen,. In hoeverre het voor aios mogelijk is de hele breedte van het vak te leren kennen, is voor een groot deel afhankelijk van het aantal beschikbare dagen op de werkvloer. Dit kan nogal verschillen.'

Tineke: 'Bij veel beginnende aios is de nucleaire geneeskunde nog een onbekend terrein. Een dergelijke opzet biedt de kans om ook de nucleaire geneeskunde te verkennen. Het is niet realistisch om te verwachten dat alle aspecten van het vak hier tot in detail aan bod komen. Bovendien is het erg afhankelijk van het centrum waar je deze stage doet in hoeverre bepaalde technieken überhaupt beschikbaar zijn. Zo bieden niet alle centra bijvoorbeeld radio-actief jodiumbehandeling aan voor maligne schildklieraandoeningen. Ik denk dat deze stage een kans biedt om kennis te kunnen maken met de verschillende facetten van de nucleaire beeldvorming. Dus de breedte komt wel aan bod, doch kun je niet veel diepgang van zo'n stage verwachten. Wel hoop ik dat

deze stage de interesse van aios wekt om competenties binnen de nucleaire geneeskunde te verbreden. Ook ben ik ervan overtuigd dat deze stage bijdraagt aan een betere kennis bij alle radiologen van de mogelijkheden binnen de nucleaire beeldvorming en dat het de drempel voor overleg interdisciplinair verlaagt. Verder is het belangrijk dat de aios weet voor wat voor therapieën de nucleaire geneeskunde kan bieden en mogelijk in de toekomst te bieden heeft, zodat deze hier mogelijk voor verwijst.
Een dergelijke constructie geeft de kans om dit mooie vak verder te exploreren. Bovendien geeft de huidige opleiding een kans om zelf te beslissen in welke mate iemand zich wil verdiepen binnen de deelspecialismes. Ook als je niet voor de differentiatie kiest, kun je je wel tot bepaalde hoogte laten scholen in de nucleaire geneeskunde. Het isal op de werkvloer te merken dat een beter begrip van de mogelijkheden van alle beschikbare beeldvormende technieken leidt tot een betere keuze voor de juiste beeldvormingsmodaliteit. Ook een betere basisscholing versterkt de onderlinge samenwerking tussen de vakgebieden.'

Wat was jouw motivatie om voor de NGMR-differentiatie te kiezen? Voldeed deze differentiatie aan jouw verwachtingen? Wat was voor jou het favoriete onderdeel van de differentiatie en waarom?

Irene: 'Wat mij aanspreekt in het vak is dat fysiologische processen in beeld zijn te brengen en dat er zoveel ontwikkelingen gaande zijn op het gebied van nieuwe tracers en behandelingen. Ik kreeg de keus of ik de oude opleiding of de Corona-opleiding wilde doen. Ik koos voor Corona, omdat de combinatie van radiologie en nucleaire geneeskunde mij beviel. Het meest uitdagende van de differentiatie vind ik de endocrinologie en de therapieën. Het mooie hieraan vind ik dat je bijdraagt aan zowel de diagnostiek als de behandeling van patiënten. Verder heb ik affiniteit met MSK en oncologie.'

Tineke: 'Toen ik aan de opleiding radiologie begon, was ik me helemaal niet bewust van de mogelijkheid om nucleair geneeskundig radioloog te worden. Sterker nog, ik ben in 2013 begonnen met de opleiding radiologie in het oude HORA-systeem. Destijds was voor mij de Corona-opleiding nog niet beschikbaar. Mijn interesse werd met name gedreven door de diagnostiek. Echter, vanuit mijn onderzoeksachtergrond, waarbij we met MR-spectroscopie de veranderingen van het metabolisme in obesitas en type 2 diabetes in kaart brengen, ben ik ook fysiologisch georiënteerd. Gaandeweg de opleiding, toen de Corona-opleiding ook in ons ziekenhuis startte, begon ik steeds meer de charmes van de nucleaire geneeskunde en de meer fysiologische benadering van de beeldvorming te waarderen. Dankzij mijn oude opleider heeft het concilium gehoor gegeven aan mijn verzoek om mijn opleiding van HORA naar Corona om te zetten. Daardoor kreeg ik de mogelijkheid tot een differentiatie binnen de nucleaire geneeskunde.
De combinatie van fysiologie met functionele beeldvorming fascineert me nog steeds. Hoe de radiochemie is te gebruiken, en de technische aspecten die centraal staan bij de beoordeling van de beeldvorming, maken de opleiding boeiend. De nucleaire differentiatie biedt onderwijsmomenten in de differentiatiefase op een veelzijdigheid aan onderwerpen op een hoog niveau. Hierbij worden zowel de technische, chemisch/radiopharmaceutische als klinisch besproken. De vertaling van beeldvorming naar therapie kent een belangrijke plek bij deze onderwijsmomenten. De docenten, allemaal vrijwilligers, zijn zeer ervaren, enthousiaste collegae vanuit de nucleaire geneeskunde en artsen met andere deelspecialismen, met passie voor het vak. De kwaliteit en structurering van dit onderwijs is zeker een van de sterke punten van de differentiatie.
De wetenschapsdagen van de NvNG en de vele cursussen die de ESMIT/EANM bieden – die niet verplicht zijn binnen de differentiatie maar zeker wel aan te raden zijn – spelen ook een belangrijke rol bij de verdere ontwikkeling van de nucleair geneeskundigen van de toekomst. Wat dan mijn meest favoriete onderdeel is van de differentiatie is moeilijk te specificeren, maar het translationele en multi-disciplinaire aspect van de opleiding is zeker iets waar ik van ga stralen. Ik denk dan ook dat de radiofarmacie en chemie binnen de afdeling en de opleiding een steeds grotere rol gaat krijgen met de opmars van de theragnostics.'

Het multidisciplinair overleg (MDO) is een heel belangrijk aspect in de radiologische en nucleair-geneeskundige praktijk van vandaag de dag. Is de participatie in deze MDO-besprekingen voldoende gewaarborgd in de Corona-opleiding?

Irene: 'In het LUMC wordt participatie in MDO's erg gestimuleerd. Aios mogen in principe zelf kiezen welke MDO's ze voorbereiden. De supervisie hierbij is heel goed. Dat maakt het extra leerzaam.'

Tineke: 'Het MUMC integreert tijdens de MDO's de nucleaire geneeskunde en de radiologie. De afdelingen Nucleaire geneeskunde en Radiologie zijn al lange tijd gefuseerd en is er een samenwerking op hoog niveau. De afdelingen ondersteunen

elkaar en zetten hybride radiologen met deelcertificering in om de nucleaire productie te ondersteunen. Anderzijds worden de nucleair geneeskundige betrokken bij de radiologie waar het kan, en worden MDO's veelal verdeeld, zodat we patiënten efficiënter kunnen bespreken. Dit geeft aios ook de kans om het gehele spectrum te kunnen presenteren van wat ons vak te bieden heeft.'

Is het voor jullie moeilijk geweest om een nieuwe betrekking te vinden? Waar gaan jullie werken? Hoe ziet de samenwerking tussen radiologie en nucleaire geneeskunde er daar uit? Zijn jullie van plan nucleaire radiologie met een ander aandachtsgebied te combineren?

Irene: 'Ik zou graag gaan werken in Zwitserland. Misschien niet de meest voor de hand liggende en makkelijke keuze, want ik word daar niet als nucleair geneeskundige erkend. Gelukkig is de samenwerking tussen radiologen en nucleair geneeskundigen in Zwitserland over het algemeen goed. Het is niet ongebruikelijk om beide opleidingen na elkaar te doen. Wat ik 'mis' ten opzichte van het Zwitserse opleidingsplan, met twee examens en ruim een jaar als aios, wil ik na mijn opleiding in Nederland daar nog aanvullend doen, om ook de Zwitserse titel te bemachtigen. Als er de ruimte voor is, sta ik er zeker voor open nucleaire radiologie met een ander aandachtsgebied te combineren, bijvoorbeeld MSK.'

Tineke: 'Op dit moment zijn er meer vacatures dan kandidaten. Een plek vinden is dus niet erg moeilijk. Een geschikte plek vinden kan daarentegen wel lastig zijn. De rol van de nucleair geneeskundig radioloog is nog niet helemaal helder en de invulling van het vak kan zeer variabel zijn. Het is vaak afhankelijk van de competentieniveaus die de aios aan het einde van de opleiding heeft verworven en de wensen van het centrum waar men gaat werken. Voor zowel de nucleaire geneeskunde als de radiologie geeft dit wel een grotere flexibiliteit en inzetbaarheid van de kandidaat. Dat kan een voordeel zijn voor centra waarin al veel samenwerking is tussen de nucleaire geneeskunde en radiologie.
Ik heb inmiddels een vaste betrekking in het MUMC+ in Maastricht. Ik heb gekozen voor Maastricht omdat de samenwerking tussen de radiologie en de nucleaire geneeskunde erg goed is. Hier krijg ik veel kansen gegeven voor ontwikkeling binnen beide vakgebieden. Zo doe ik momenteel vijftig procent nucleaire, dertig procent radiologie en twintig procent onderzoek. Deze invulling geeft me alle ruimte om me verder te ontwikkelen op beide vakgebieden. Binnen de radiologie is abdomen mijn deelspecialisme. Dat combineert erg goed met de pathologieën binnen de nucleaire geneeskunde. Het sluit daarnaast mooi aan bij mijn onderzoek naar obesitas, type 2 diabetes en leversteatose. Maastricht is een van de weinige centra met een PET-MRI. Deze beeldvormingsmodaliteit biedt veel kansen en uitdagingen voor de toekomst. Ik hoop me dan ook nog verder te kunnen ontwikkelen binnen radiologie en nucleaire geneeskunde en een goede hybride nucleair geneeskundig radioloog te blijven.'

Zijn jullie optimistisch over de toekomstige perspectieven van het vakgebied?

Irene: 'Zoals het er nu uitziet groeit de nucleaire beeldvorming en therapie voorlopig alleen maar. In die zin ben ik zeker optimistisch. Wat betreft de fusie zijn er natuurlijk nog veel hobbels te nemen, zowel landelijk als op Europees niveau. Er breekt denk ik een spannende tijd aan waarin we als Corona-aios – en dan bedoel ik differentianten in alle richtingen – nu gaan laten zien wat we waard zijn. Ik hoop dat we de toegevoegde waarde van de nieuwe opleiding aantonen en dat we, waar dat nodig is, de radiologie en nucleaire geneeskunde dichter bij elkaar kunnen brengen. Natuurlijk in Nederland, en in mijn geval mogelijk ook in Zwitserland.'

Tineke: 'Zeker! De NG is een snel groeiend vak, waarin de ontwikkeling van de theragnostics momenteel centraal staat. Met de verwachtingen rondom Lutetium-PSMA is de verwachting dat de therapieën een vogelvlucht gaan nemen en daarmee ook de bijbehorende beeldvorming. De nucleaire geneeskunde krijgt een nog centralere rol binnen de oncologie. De vraag naar nucleaire beeldvorming en therapie neemt zeker toe. De combinatie met de radiologie maakt hopelijk ook de hybride beeldvorming sneller en efficiënter en biedt mogelijk meer ruimte voor meer exotische beeldvorming, zoals de combinatie van PET met MRI. Hierbij kan MRI met de spectroscopie en andere technieken een waardevolle aanvulling zijn voor de PET. Dit staat nog in de kinderschoenen, maar lijkt wel in opmars te zijn. Ik verwacht dat er steeds meer klinische PET-MRIs op de markt gaan komen. Ook hier heeft de nucleaire geneeskunde een belangrijke rol en geeft het vak richting aan de deelgebieden waar deze technieken van toegevoerde waarde zal zijn. Kortom, nog genoeg uitdagingen voor de nucleaire geneeskunde van de toekomst!'

Samenstelling interview door:
Anneline van de Ende
Elsmarieke van de Giessen
Renato Valdès Olmos

r.a.valdes_olmos@lumc.nl ♦

SPECIALE EDITIE

Plaatsbepaling van nucleair geneeskundige cardiovasculaire beeldvorming in het Corona-tijdperk

Oftewel: Hoe in dit geval resultaten uit het verleden een belofte voor de toekomst zijn

H.J. Verberne, MD, PhD[1]; D.O. Verschure, MD, PhD[1,2]; A.M. Scholtens, MD[3]; A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD[4]; prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD[4,5]

[1]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, [2]Afdeling Cardiologie, Zaans Medisch Centrum, Zaandam, [3]Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, [4]Medisch Imaging Centrum, Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universiteit van Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, [5]Afdeling Biomedical Photonic Imaging, Universiteit Twente, Enschede

H.J. Verberne

D.O. Verschure

A.M. Scholtens

A.W.J.M. Glaudemans

R.H.J.A. Slart

Steeds meer nieuwe nucleair geneeskundige technieken maken hun opmars. Maar wat is de status van de huidige nucleair geneeskundige technieken in cardiovasculaire beeldvorming, en welke plaats hebben zij in de kliniek?

Het is nu ongeveer vijftig jaar geleden (i.e., ergens vroeg in de jaren zeventig van de vorige eeuw) dat voor het eerst de doorbloeding van het hart werd afgebeeld met een radioactieve tracer (^{43}K) gebruikmakend van een rectilineaire scanner (i.e., voorloper van de huidige gamma-camera's). Na deze eerste ruizige planaire beelden zijn de ontwikkelingen stormachtig geweest. De introductie van ^{201}Thallium en later van de ^{99m}Technetium (^{99m}Tc) gelabelde tracers halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw in combinatie met de beschikbaarheid van doorontwikkelde SPECT-camera's heeft de afbeelding van de cardiale perfusie in de klinische setting vleugels geven. Hierbij is het belangrijk te realiseren dat er op dat moment geen klinisch alternatief voorhanden was voor het afbeelden van de cardiale perfusie. De meer recente beschikbaarheid van cardiale MRI en cardiale CT heeft de belangstelling voor de nucleair geneeskundige technieken wat minder op de voorgrond geplaatst. De technieken bieden inderdaad nieuwe en spannende toepassingen. Maar bij introductie van nieuwe technieken is het belangrijk te realiseren dat een deel van de afgenomen belangstelling voor de vorige techniek (i.e., nucleair geneeskundige technieken) te verklaren is door het fenomeen dat iets nieuws wel beter moet zijn dan het voorgaande. De Britse komieken van Monthy Pyton hebben dit ooit weergaloos neergezet in de sketch *The machine that goes ping* (1983!!).

Kek spel

Dit zeer menselijke fenomeen is natuurlijk ook serieus beschreven en wetenschappelijk onderzocht. Onderzoekers van de Universiteit van York beschrijven in hun onderzoek de reacties van mensen op een 'nieuwe' technologie

in een digitaal avonturenspel genaamd *Don't Starve*. In de studie werden twee rondes van het spel gespeeld. In de eerste ronde kregen de deelnemers te horen dat kaarten die in het spel werden gebruikt willekeurig zou worden geselecteerd door het spel. Voor de tweede ronde kregen spelers te horen dat een nieuw systeem met behulp van kunstmatige intelligentie (AI) de speelkaarten zou selecteren op basis van het spelniveau van de deelnemers. Niet geheel onverwacht waren de deelnemers veel enthousiaster over de kekke 'adaptieve' AI-versie van het spel. Bovendien meldden ze dat ze meer en andere moeilijkheidsgraden van spel ondervonden wanneer ze met de AI-versie van spel speelden. Het leuke van deze studie is dat beide rondes van het spel werden gespeeld met precies dezelfde versie van het spel (1).

Inzichten in ontwikkelingen

Voordat je dus je aandacht richt op alle nieuwe ontwikkelingen, is het belangrijk goed te begrijpen wat de status is van de huidige nucleair geneeskundige technieken in cardiovasculaire beeldvorming en welke plaats zij hebben in de kliniek. Misschien nog wel belangrijker is inzicht te hebben welke ontwikkeling zij hebben doorgemaakt en welke ontwikkelingen aanstaande zijn.

Gemeten naar patiëntenvolume is myocardiale perfusie scintigrafie de grootste groep, gevolgd kleinere patiëntengroepen, zoals patiënten met een verdenking op endocarditis of cardiale amyloïdose. Verder is er een potentieel grote groep patiënten met hartfalen bij wie nucleair geneeskundige technieken een belangrijke rol zouden kunnen spelen in de selectie van patiënten voor specifieke *devices* zoals implanteerbare cardioverter defibrillators (ICD's) en cardiale resynchronisatie therapie (CRT). Tenslotte zijn lastige vasculaire diagnoses, zoals vasculitis en vaatprothese-infecties, tegenwoordig een standaardverrichting binnen de nucleaire geneeskundige diagnostiek.

Op de kaart gezet

Zoals al eerder gezegd heeft de introductie van met name de ^{99m}Tc gelabelde perfusie tracers myocardiale perfusie scintigrafie echt op de kaart gezet. De mogelijkheid om de acquisitie te koppelen aan het ECG, voegt belangrijke informatie toe over de linkerventrikelfunctie. De gecombineerde perfusie en functionele data geneert essentiële gegevens met betrekking tot klinisch vraagstellingen in patiënten met stabiele klachten van pijn op de borst. Daarnaast stuurt het klinische beslissingen ten aanzien van therapie (maximaal medicamenteus vs. revascularisatie) en prognose (i.e., een normaal perfusie-onderzoek staat gelijk aan een excellente prognose).

Het afgelopen decennium heeft vooral in het licht gestaan van een optimalisatie van de techniek. De implementatie van een zogeheten 'stress-only' protocol heeft de toegediende dosis activiteit met de helft gereduceerd in een deel van de patiënten. Daarnaast zijn de conventionele SPECT-camera's sensitiever geworden. Dat maakt het mogelijk de toegediende hoeveelheid radioactiviteit fors te reduceren bij gelijkblijvende beeldkwaliteit en gelijkblijvende diagnostische en prognostische eigenschappen. De meer recente introductie van specifiek cardiale CZT–camera's met hogere sensitiviteit en hogere energieresolutie heeft geleid tot een verdere reductie van de stralenbelasting. Belangrijkste consequentie is dat in routine klinische praktijk het nu mogelijk is om een stress-rust onderzoek uit te voeren met een stralenbelasting onder 5 mSv.

Doorbloedingstracers

Absolute kwantificatie van de myocardiale perfusie met PET heeft voordelen en voorkomt de beperkingen van het visueel beoordelen van de relatieve doorbloedingsbeelden. De introductie van generator gebaseerde doorbloedingstracers (i.e., Rubidium), in combinatie met de oncologisch gedreven brede implementatie van PET-CT, maakt het haalbaar om absolute kwantificatie van de myocardiale perfusie op een relatief eenvoudige manier te realiseren. De kosten van met name de generatoren zijn aan de hoge kant. Daardoor is de techniek vooral interessant voor centra met hoge patiëntenvolumes. Absolute kwantificatie van de myocardiale perfusie is vooralsnog vooral het domein van PET.
Maar naast de reductie van de stralenbelasting hebben cardiale CZT–camera's een belangrijk ander voordeel: ze maken het mogelijk om de myocardiale doorbloeding te kwantificeren met behulp van de lang bestaande ^{99m}Tc gelabelde perfusietracers. De eerste validatiestudies tonen de klinische haalbaarheid en maken dat kwantificatie van de myocardiale perfusie op een relatieve minder kapitaalintensieve manier mogelijk is. Er zijn nu in Europa, en ook in Nederland, meerdere centra die met behulp van CZT-camera's de kwantificatie van de myocardiale perfusie klinisch hebben geïmplementeerd.

Parameters

Een belangrijk aspect van de

kwantificatie van de myocardiale perfusie is een juist begrip te hebben van de gemeten en gebruikte parameters. Myocardiale bloedflow (MBF) beschrijft de myocardiale perfusie in volume per tijd (en eventueel per hoeveelheid weefsel). De ratio tussen de MBF tijdens stress en de MBF in rust beschrijft de zogeheten myocardiale/coronaire flow reserve (CFR). De meest gebruikte afkapwaarde van de CFR is een ratio van 2,0 (i.e., toename van de MBF tijdens stress met factor 2 ten opzichte van de MBF in rust), waarbij iedere ratio groter dan 2,0 als normaal wordt beschouwd. In de klinische praktijk wordt echter vaak ook de fractionele flow reserve (FFR) gemeten (vooral via intra-coronaire metingen maar ook beschikbaar via CT in combinatie met computational fluid dynamics). Er zijn belangrijke verschillen tussen de CRF en FFR. Ondanks dat de naam anders doet vermoeden, is de FFR vooral een drukgerelateerde parameter (i.e. ratio tussen druk gemeten distaal en proximaal over een coronair arterie stenose, afkapwaarde 0,75). Beide parameters kunnen dus ook niet zomaar onderling worden ingewisseld: er bestaat ongeveer 40-50 procent discordantie tussen de CRF en FFR indien gemeten in dezelfde patiënt. Deze discordantie tussen de FFR en CFR is het meest waarschijnlijk te verklaren door een verschil in de microvasculaire weerstand. Een normale FFR sluit een toegenomen microvasculaire weerstand niet uit. Het verschil in microvasculaire weerstand in patiënten met discordante metingen heeft prognostische consequenties. Patiënten met een lage CFR en normale FFR hebben een slechtere prognose dan patiënten met een normale CFR en lage FFR.

Omdat de kwantificatie van de myocardiale perfusie door het meten van de MBF essentiële klinische informatie genereert, is het meten van de MBF met PET of CZT een belangrijke volgende stap. Dit proces krijgt waarschijnlijk een nieuwe impuls als er in de nabije toekomst een ^{18}F-gelabelde perfusie tracer beschikbaar komt. Daarnaast wordt op korte termijn de zogeheten 'baby' cyclotron klinisch geïntroduceerd. Dit maakt het mogelijk om op locatie PET perfusietracers met een korte halfwaardetijd te produceren (i.e., ^{15}O-water en ^{13}N-ammonia). De beschikbaarheid van deze klassieke PET perfusietracers wordt hierdoor vergroot.

Endocarditis

In patiënten met een kunsthartklep en patiënten met cardiale *devices*, zoals pacemakers en ICD's, heeft de verdenking op infectie van deze kunstmatige implantaten belangrijke consequenties. Daarom is zowel het stellen als het uitsluiten van de diagnose endocarditis/infectie in deze patiënten essentieel. Sinds een aantal jaren speelt ^{18}F-FDG PET-CT een belangrijke klinische rol in dit proces.

Het verhoogde glucose-metabolisme ten gevolge van de influx van macrofagen als reactie op een pathogeen, maakt dat ^{18}F-FDG een goede tracer is om dit proces op een relatief niet-invasieve manier af te beelden. Het probleem in het hart is alleen het basale myocardiale glucosemetabolisme, met als gevolg dat er een kans is dat het contrast tussen de infectiefocus en het normale myocardiale weefsel afneemt en de infectie gemist kan worden (i.e., fout negatieve uitkomst). Het hart is echter een 'omnivoor', en kan zijn arbeid verrichten gebruikmakend van verschillende brandstoffen (preferentieel zelfs vrije vetzuren). Daarom worden patiënten met de verdenking endocarditis voorbereid met een koolhydraatarm dieet. Eventueel is aan deze voorbereiding een lage dosis heparine toe te voegen. In lage dosis heeft heparine immers een stimulerend effect op het vrije vetzuurmetabolisme.

Het is goed te realiseren dat ^{18}F-FDG PET-CT nu onderdeel is van de Europese cardiologische endocarditisrichtlijn (2). In die richtlijn is verder duidelijk aangegeven dat het bespreken van de beelden bij voorkeur dient te gebeuren in een multidisciplinaire setting, waarbij de beeldvormers een belangrijke rol hebben.

Amyloïdose

De meerderheid van patiënten met cardiale amyloïdose hebben myocardiale amyloïde afzettingen/plaques, gevormd uit verkeerd gevouwen lichte ketens (AL) of transthyretine (TTR) eiwitten. Diagnose van amyloïdose en de differentiatie tussen subtypen is belangrijk voor prognose, therapie en genetische counseling. Het recent beschikbaar zijn van een specifieke behandeling (i.e., tafamidis) voor ATTR amyloïdose maakt selectie van patiënten essentieel. Zeker omdat het lijkt of patiënten met minder ernstig hartfalen meer baat hebben van de behandeling. Dit betekent dat vroege diagnose en behandeling van cruciaal belang kunnen zijn om het verloop van de ziekte te beïnvloeden.

Cardiale ATTR-amyloïdose is een ondergediagnosticeerde oorzaak van hartfalen. Wild-type TTR amyloïdose resulteert in een restrictief cardiomyopathie. Hoewel bij autopsie bijna 1 op de 4 mannen ouder dan 80 jaar enige vorm van TTR amyloïde afzettingen in het myocard laat zien, is de klinische betekenis hiervan onbekend. Het

amyloïdose gerelateerde hartfalen wordt pas klinisch manifest wanneer er zoveel amyloïde is afgezet dat er uiteindelijk een significante verdikking van de linker ventrikelwand is opgetreden.

Cardiale amyloïdose moet worden vermoed bij personen met hartfalen en een verdikte ventrikel met een echografische diastolische dysfunctie graad 2 of hoger, evenals bij patiënten met een *apical sparing* patroon op *strain imaging* of typische bevindingen op cardiale magnetische resonantie (CMR) beeldvorming (diffuse late gadolinium *enhancement*, toename van het extracellulaire volume (ECV) of karakteristieke T1 relaxatietijden). Geen van deze beschreven afwijkingen is echter specifiek voor cardiale ATTR amyloïdose. Daarom was lange tijd een endomyocard biopsie met typering van de amyloïde fibrillen vereist voor het stellen van de diagnose cardiale amyloïdose. De al zeer lang bestaande ^{99m}Tc-gelabelde botzoekende radiofarmaca hebben echter een hoge sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van cardiale ATTR amyloïdose. Nu er met de ^{99m}Tc-gelabelde botzoekende radiofarmaca een adequate en niet-invasieve methode is, worden endomyocardiale biopsieën voor deze vraagstelling zelden meer gedaan.

Het leuke hier is dat het toenemende besef dat cardiale ATTR-amyloïdose een ondergediagnosticeerde oorzaak van hartfalen, gecombineerd met het belang van adequate patiënten selectie, de lang bestaande (ouderwetse) ^{99m}Tc-gelabelde botzoekende radiofarmaca een heel nieuwe indicatie hebben gekregen.

Sarcoïdose

Sarcoïdose is een inflammatoire granulomateuze ziekte van onbekende oorsprong. Sarcoïdose heeft een incidentie van ongeveer 10 op de 100.000 personen en cardiale sarcoïdose komt ongeveer voor in 2-5 procent van patiënten met systemische sarcoïdose. Cardiale betrokkenheid kan variëren van 'stille' myocardiale granulomen tot symptomatische geleidingsstoornissen, ventriculaire aritmieën, progressief hartfalen en plotselinge dood. Cardiale sarcoïdose wordt behandeld met een combinatie van zowel systemische immunosuppressieve therapie als specifieke cardiale therapieën gericht om ventriculaire dysfunctie te behandelen (i.e., hartfalen) als *devices* zoals ICD's ter preventie van potentieel levensbedreigende hartritmestoornissen.

Cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) is zeer gevoelig voor het detecteren van cardiale fibrose ten gevolge van de granulomen. Het is echter zo dat met ^{18}F-FDG PET-CT de verhoogde metabole activiteit in de granulomen goed kan worden geëvalueerd. De Europese richtlijn adviseert om voor de initiële evaluatie van patiënten met de verdenking cardiale sarcoïdose te starten met CMR. In patiënten die al bekend zijn met systemische sarcoïdose kan ^{18}F-FDG PET-CT de voorkeur hebben als eerste test. Verder is het verstandig ^{18}F-FDG PET-CT te overwegen indien de klinische verdenking hoog is of symptomen aanhouden, en de CMR niet conclusief is. Uiteraard speelt ^{18}F-FDG PET-CT ook een belangrijke rol in patiënten met niet-CMR compatibele apparaten (3).

Hartfalen en device selectie

Hartfalen (HF) is een levensbedreigende ziekte met een wereldwijde groeiende incidentie, en zeker ook in Nederland. Deze groeiende incidentie houdt verband met de toegenomen levensverwachting, verbetering van de overleving na een hartinfarct en betere behandelingsopties van HF. Als gevolg hiervan zullen de kosten gerelateerd aan HF-zorg stijgen. Ondanks enorme verbeteringen in de behandeling blijft de prognose van HF ongunstig, met hoge sterftecijfers. De introductie van implanteerbare apparaten zoals implanteerbare cardioverter defibrillators (ICD) en cardiale resynchronisatie therapie (CRT) heeft de overleving van patiënten met chronisch hartfalen (CHF) verbeterd. Helaas gaat in een groot percentage van de patiënten die een ICD heeft gekregen ter primaire preventie de ICD nooit af. Daarnaast is het zo dat er in 25-50 procent van de CRT-patiënten geen therapeutisch effect is van het device. Bovendien hebben zowel ICD's als CRT's storingen en (operatieve) complicaties (bijv. ongepaste schokken, infectie). Ten slotte zijn kosten van deze *devices* relatief hoog. Daarom is het essentieel, niet alleen vanuit klinisch maar ook vanuit sociaaleconomisch oogpunt, de huidige selectiecriteria voor ICD- en CRT-implantatie te optimaliseren.

Momenteel is een van de selectiecriteria voor CRT- en ICD-implantatie een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) <35%. Er zijn echter beperking aan het gebruik van de LVEF in deze context. Het is bijvoorbeeld zo dat een CMR bepaalde LVEF aanzienlijk lager is in vergelijking met echocardiografie. De consequentie hiervan is dat bij het gebruik van CMR het aantal CHF-patiënten dat in aanmerking komt voor CRT- of ICD-implantatie aanzienlijk stijgt. Het gebrek aan uniformiteit tussen beeldvormende modaliteiten en daarmee de

introductie van variatie in LVEF roept de vraag op of er geen andere parameters zijn om die patiënten die baat hebben van CRT- of ICD-implantatie beter te identificeren. Een van die potentiële alternatieve parameters is de cardiale sympathische hyperactiviteit. Er is namelijk een duidelijke relatie tussen sympathische cardiale hyperactiviteit, prognose en fatale aritmieën in CHF patiënten. Daarnaast is het zo dat CRT-patiënten met respons op de behandeling een herstel laten zien van de cardiale sympathische activiteit. Dit herstel is meest waarschijnlijk gerelateerd aan de CRT geïnduceerde *reverse remodeling* (i.e., toename van LVEF) met een daaropvolgende verbetering van de cardiale sympathische activiteit.

Cardiale sympathische activiteit kan worden bepaald met ^{123}I-*meta*-iodobenzylguanide (^{123}I-*m*IBG) scintigrafie. De beschikbare data tot nu toe laten inderdaad zien dat het gebruik van ^{123}I-*m*IBG scintigrafie zowel bij ICD als CRT een voorspeller is van respons. Er lijkt dus ruimte te zijn om de selectie criteria voor ICD en CRT te optimaliseren met behulp van ^{123}I-*m*IBG scintigrafie.
Ook hier is het zo dat met een zeer lang bestaande en relatief eenvoudige maar erg reproduceerbare en cross-gevalideerde nucleair geneeskundige techniek er veel winst voor individuele patiënten is te halen.

Grote vaten vasculitis

Het lastige aan grote vaten vasculitis is dat het een ziektebeeld is zonder eenduidige klinische presentatie. Daarnaast ontbreekt het aan een gouden diagnostische standaard. De symptomen zijn vaak atypisch, maar met name bij craniale grote vaten vasculitis kunnen de (late) complicaties groot zijn, zoals bijvoorbeeld blindheid. ^{18}F-FDG PET-CT speelt een belangrijke rol in het stellen van de diagnose en het bepalen van de uitgebreidheid van de ziekte.

De beelden kunnen grofweg op twee manieren worden beoordeeld: visueel of semi-kwantitatief door middel van *standardized uptake values* (SUV). Het gemakkelijkst is om de mate van ^{18}F-FDG opname in de grote vaten te vergelijken met de min of meer stabiele ^{18}F-FDG opname in de lever. Wanneer ^{18}F-FDG opname in de vaatwand hoger is dan ^{18}F-FDG opname in de lever dan is er vrijwel altijd sprake van grote vaten vasculitis. Behalve van de grote arteriën kan ook vasculitis van middelgrote arteriën, zoals de arterie temporalis, bepaald worden, Hierdoor kan de invasieve en matige accurate temporale vaatbiopsie achterwege worden gelaten. Belangrijk is dat voor de diagnostiek van grote vaten vasculitis ^{18}F-FDG PET nu is opgenomen in de aanbevelingen van de *European League Against Rheumatism* (EULAR) (4).

Vaatprothese infectie

Bij verdenking op vaatprothese infectie (VPI) speelt ^{18}F-FDG PET-CT eveneens een belangrijke rol. VPI's komen relatief weinig voor, echter het klinisch beloop kent een hoge morbiditeit en mortaliteit. Coagulase-negatieve staphylococci en Staphylococcus aureus worden het vaakst gekweekt uit geïnfecteerde protheses, en zijn daarmee verantwoordelijk voor 50 procent van alle vaatprothese-infecties. De meest effectieve behandeling van VPI bestaat uit het verwijderen van de geïnfecteerde prothese, re-vascularisatie (via een anatomische route of via een niet-geïnfecteerde extra-anatomische route), en aanvullende antimicrobiële therapie. Een behandeling zonder het verwijderen van de geïnfecteerde vaatprothese, toegepast bij patiënten die geen uitgebreide operatieve reconstructie kunnen ondergaan, of bij patiënten met een prothese in een lastig te bereiken gebied van het lichaam, geeft een hoge mortaliteit. Voor iedere patiënt is een op maat gemaakt behandelplan nodig.

Omdat het klinisch beloop van VPI's een hoge morbiditeit en mortaliteit kent, worden bij de implantatie van vaatprotheses diverse preventieve maatregelen genomen om een VPI te voorkomen. Ondanks deze preventieve maatregelen blijft prothesemateriaal vatbaar voor infecties. Het blijkt een uitdaging om op niet-invasieve wijze een infectie aan te tonen of uit te sluiten. Indien een vermoeden op infectie bestaat, kan CT angiografie (CTA) worden verricht. Echter, CTA alleen kan niet altijd de exacte locatie en uitbreiding van de infectie aantonen. Bij niet vaatprothese-gerelateerde infecties, heeft ^{18}F-FDG PET bewezen van aanvullende waarde te zijn bij het detecteren van infectieuze foci. ^{18}F-FDG PET-beelden kunnen visueel of kwantitatief worden beoordeeld, zoals met de SUV en *tissue-to-background* ratioberekening. Met textuuranalyse van het distributiepatroon van de ^{18}F-FDG accumulaties kan de inter- en intra-observer variabiliteit worden verminderd en daarmee de diagnostische nauwkeurigheid worden verbeterd. Er verschijnt begin 2020 een Europese richtlijn hoe ^{18}F-FDG PET kan worden ingezet bij de diagnostiek naar VPI.

Conclusie

De toepassing van nucleair geneeskundige technieken in

cardiovasculaire ziektebeelden genereert unieke informatie, die impact heeft op de behandeling van patiënten en opgenomen in diverse richtlijnen en aanbevelingen.
Dus ook in het Corona-tijdperk is de nucleair geneeskundige cardiovasculaire beeldvorming zeer actueel en volop in ontwikkeling. Multimodale beeldvorming bij cardiovasculaire aandoeningen, inclusief de nucleaire geneeskundige technieken, zijn daarom opgenomen in het gezamenlijk eindrapport van de cardiovasculaire werkgroep NVNG, NVvR, en de NVVC.

h.j.verberne@amsterdamumc.nl ♦

Referenties

1. CHI PLAY '15 Proceedings of the 2015 Annual Symposium on Computer-Human Interaction in Play, Pages. 23-33.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128
3. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(10):1073-89
4. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice Ann Rheum Dis. 2018;77(5):636-43

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie
Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën met mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abiateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/I. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 10/2019. **Versie:** november 2019. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-1

Xofigo® radium Ra 223 dichloride

VERKORTE BIJSLUITER VIZAMYL 400 MBq/ml oplossing voor injectie
Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC). Verdere informatie op aanvraag.

SAMENSTELLING
Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (^{18}F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd.

INDICATIES
VIZAMYL is een radiofarmacon geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING
Een PET-scan met flutemetamol (^{18}F) dient uitsluitend aangevraagd te worden door artsen die ervaren zijn in de klinische behandeling van neurodegenerative aandoeningen. VIZAMYL-scans mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door beoordelaars van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met flutemetamol (^{18}F). Een recente gecoregistreerde CT- of MRI-scan van de patiënt om een gefuseerd PET-CT- of PET-MR-beeld te verkrijgen wordt aanbevolen in geval van onzekerheid over de locatie van grijze stof en over de grens van witte en grijze stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). Dosering:
De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (^{18}F).
Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik.
Het mag niet worden verdund. Beeldacquisitie: VIZAMYL-beeldacquisitie dient te worden gestart op 90 minuten na injectie, met behulp van een PET-scanner in 3D-modus, met geschikte datacorrecties.

CONTRA-INDICATIES
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen) (zie SPC).

WAARSCHUWINGEN
Als er overgevoeligheids- of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het radiofarmacon onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden gestart. Om een onmiddellijke actie bij noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneez- en hulpmiddelen, zoals een endotracheale buis en een beademingsapparaat, onmiddellijk beschikbaar zijn. Nier-/leverinsufficiëntie: Bij deze patiënten moet de baten/risico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.
Flutemetamol (^{18}F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. Interpretatie van VIZAMYL-beelden: VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (^{18}F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen.
De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sakoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. De beoordelaar dient de corticale grijze-stof-signaalintensiteit te vergelijken met de maximale witte-stofsignaalintensiteit.
De beelden dienen op systematische wijze te worden bekeken. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.
Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MR of CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). Na de procedure: nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg longeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie.

BIJWERKINGEN
De meest frequent waargenomen bijwerkingen: rood aanlopen, verhoogde bloeddruk.
De meest ernstige bijwerkingen: anafylactoïde reactie.

FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09AX04.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, UK

AFLEVERSTATUS
Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R).

NUMMER VAN DE VERGUNNING
EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002

DATUM
SPC gedateerd juli 2016; verkorte bijsluiter gedateerd 31 mei 2017.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,
website: www.lareb.nl.
Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.**

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

© 2018 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
02-2018 JB5552NL/OS THE NETHERLANDS

Entrepreneurship in de beeldvorming: modeverschijnsel of toekomstrealiteit?

W. Grootjans, MSc, PhD; O. Hertgers, MSc, MD; prof. M.A. van Buchem, MD, PhD
Afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

De ontdekking van de Röntgenstraling in november 1895 door Wilhelm Conrad Röntgen en spontane radioactiviteit door Antoine Henri Becquerel in het voorjaar van 1896 wordt door velen gezien als het startpunt van de radiologie en nucleaire geneeskunde (1). De mogelijkheid om afbeeldingen te maken van interne anatomie met behulp van de zojuist ontdekte mysterieuze 'X-Strahlung' werd al snel erkend, waar de eerste Röntgenfoto van de hand van Anna Bertha Ludwig (de vrouw van Röntgen) wellicht het meest bekende voorbeeld is. Echter bleef het hier niet bij, de jaren die hierop volgden stonden in het licht van vele technologische ontwikkelingen die ertoe hebben geleid dat de radiologie en nucleaire geneeskunde een centrale rol binnen de geneeskunde hebben weten te verwerven. Beeldvorming vormt inmiddels een essentieel onderdeel voor de klinische besluitvorming en het personaliseren van behandelingen bij een grote variëteit aan ziektebeelden. Het gevolg is een ongekende groei van het aantal radiologische en nucleair geneeskundige verrichtingen in de afgelopen jaren, waar alleen al in Nederland op jaarbasis meer dan 24 miljoen beeldvormingsonderzoeken worden verricht (2).

De radiologie en nucleaire geneeskunde worden nog altijd sterk gedreven door technologische innovaties met als doel het verbeteren van de kwaliteit, verhogen van de efficiëntie, en reductie van de kosten van de geleverde zorg (3). Innovaties binnen de beeldvormende vakken hebben in de afgelopen decennia al significante veranderingen tot gevolg gehad. Door onder andere de introductie van nieuwe scannertechnologie, beeldreconstructietechnieken en behandelmethodes, dragen de beeldvormende vakken in toenemende mate bij aan effectievere behandelingen en betere patiëntuitkomsten (4). Hoewel deze ontwikkelingen vele grote voordelen met zich mee hebben gebracht, hebben deze ook geleid tot een technologisch landschap dat in toenemende mate complex wordt (5,6). Het gevolg is dat een optimale integratie en gebruik van nieuwe technologische innovaties steeds uitdagender wordt (7). Suboptimale technologische integratie is een van de voornaamste oorzaken van onvrede bij de eindgebruiker, die steeds meer te maken krijgt met omslachtige en complexe werkwijzen in de dagelijkse praktijk. Daarnaast hebben deze ontwikkelingen de rol en takenpakketten van verschillende disciplines sterk doen verschuiven, waarbij bestaande disciplines nieuwe vaardigheden en expertise dienen te verwerven en nieuwe disciplines hun intrede doen (8). Dit leidt tot stress bij eindgebruikers die in toenemende mate geconfronteerd worden met nieuwe paradigma's en concepten door introductie van deze nieuwe technologie. Dit fenomeen, ook bekend als 'technostress', is al in 1984 beschreven door de psycholoog Craig Brod en heeft grote impact op verschillende werkaspecten zoals tijdsmanagment, communicatie en relaties tussen werknemers (9). Hoewel technologische innovaties van groot belang zijn voor een betere kwaliteit, hogere efficiëntie en kostenreductie binnen de radiologie en nucleaire geneeskunde, resteert de vraag hoe er een betere sturing kan komen met betrekking tot de ontwikkeling en implementatie van deze technologische innovaties, zodat deze de eindgebruiker en de patiënt volledig ten goede komen.

De industrie vormt traditiegetrouw een belangrijke drijfveer voor de ontwikkeling en introductie van nieuwe innovaties binnen de beeldvormende vakken. Hoewel academische ziekenhuizen en onderzoeksinstituten ervaren zijn in het ontwikkelen van nieuwe technologie, zorgen de complexiteit, het gebrek aan financiële middelen en de beperkte ervaring met de ontwikkeling van een klinisch eindproduct ervoor dat de klinische translatie van innovaties niet of nauwelijks op gang komt (10). Dit heeft tot gevolg dat sturing van technologische innovaties met name vanuit het bedrijfsleven komt. Vaak zijn het de gevestigde bedrijven die de mogelijkheid hebben en het initiatief nemen om technologie te commercialiseren en op de markt

te brengen. Hoewel bedrijven in belangrijke mate ervoor zullen zorgen dat nieuwe en betere technologie naar de markt komt, sluiten deze producten niet altijd aan bij de wens van de eindgebruiker. Het gevolg van deze groeiende onvrede is dat de eindgebruiker steeds vaker zelf een actieve rol wil spelen bij de ontwikkeling en introductie van zelfgemaakte oplossingen in de klinische praktijk. Een van de manieren waarop de eindgebruiker dit bewerkstelligt is door zélf een bedrijf op te richten; de eindgebruiker als 'entrepreneur'. Of deze verschuiving zal leiden tot het gewenste resultaat, namelijk ontwikkeling van technologie die beter aansluit bij de wensen van de klinische praktijk, is het onderwerp van deze uiteenzetting.

De levenscyclus van een innovatie

Om de discussie over het effect van ondernemerschap op de ontwikkeling van technologische innovaties in de beeldvorming te kunnen voeren is het belangrijk om te definiëren wat er wordt verstaan onder een innovatie. Een innovatie, in de breedste zin van het woord, is 'een idee, praktijk,

Figuur 1. Adoptie en verspreiding van een innovatie onder verschillende gebruikerscategorieën volgens de theorie van Rogers (11).

of object dat door een individu of andere organisatorische eenheid van adoptie als nieuw kan worden waargenomen'. Deze definitie, geformuleerd door Everett Rogers, wordt voor zorginnovaties nog steeds door velen gehanteerd (11,12). Het ontwikkelen en implementeren van innovaties in de gezondheidszorg is al enige tijd een actief gebied van aandacht. Rogers beschreef in zijn werk dat voor de implementatie van een innovatie het van belang is om aandacht te besteden aan de opschaling en verspreiding van de innovatie (11). Belangrijk in zijn theorie is het concept van de 'early adopters'. Dit zijn individuen die in een vroege fase de nieuwe technologie omarmen en hiermee de communicatie naar vakgenoten kunnen bewerkstelligen. Dit is van belang voor de uiteindelijke verspreiding van de innovatie binnen het vakgebied. De propagatie van een innovatie gaat vervolgens door onder verschillende gebruikerscategorieën zoals weergeven in figuur 1 (11,13).

Op basis van deze theorie beschreven Cain en Mittman aan de hand van een literatuurstudie de tien kritieke aspecten, beschreven in tabel 1, voor het verspreiden en implementeren van innovaties binnen de gezondheidszorg (13). Aan de hand van deze voorwaarden deed Ottes een onderzoek naar de implementatie van zorginnovaties, namelijk MRI, laparoscopische chirurgie en telezorg, en formuleerde twee kritieke additionele voorwaarden voor succesvolle adoptie, namelijk financiële inpasbaarheid en competitie aan het model (14).

Tabel 1. Twaalf kritieke aspecten voor adoptie, verspreiding.

1. Meerwaarde van de innovatie: een innovatie dient een groot potentieel effect te kunnen bewerkstelligen
2. Demonstratie: Het vrijblijvende (of met een minimale investering) kunnen uitproberen versneld de adoptie
3. Zichtbaarheid van de innovatie: Belangrijk is dat de innovatie zichtbaar is bij andere potentiële toekomstige gebruikers
4. Compatibiliteit: Het is belangrijk dat de innovatie past binnen bestaande sociale patronen en technologieën
5. Ambassadeurs: Wanneer autoriteiten binnen het vakgebied de innovatie omarmen zal de snelheid van adoptie en verspreiding toenemen
6. Communicatie: Optimale communicatie (tijdschriften, sociale media, internet, congressen) beïnvloedt het patroon en de snelheid van adoptie en verspreiding
7. Disciplines: Innovaties zullen zich sneller verspreiden onder groepen die beschikken over gelijksoortige kennis en interesses
8. Normen, rollen en sociale netwerken: Innovaties zullen een snelle re adoptie kennen wanneer deze passen binnen bestaande regels, formele hiërarchieën en informele netwerken
9. Integratie in bestaande infrastructuur: Het optimaal gebruik van veel innovaties is sterk afhankelijk van integratie binnen bestaande werkwijzen en infrastructuren
10. Flexibiliteit en aanpassing van de innovatie: Wanneer innovaties niet of moeilijk aangepast kunnen voor implementatie in lokale systemen zal de kans op succesvolle implementatie van deze innovaties aanzienlijk verminderd worden
11. Financiële inpasbaarheid: Indien een innovatie niet binnen bestaande financiële kaders (zoals vergoeding door zorgverzekeraars) past zal de verspreiding van de innovatie belemmerd worden
12. Competitie: Wanneer de innovatie tot een competitief voordeel leidt bij de eindgebruiker zal de adoptie en verspreiding van de innovatie versneld plaatsvinden

Ondernemerschap in de beeldvorming

De vraag die resteert is in hoeverre entrepreneurschip kan bijdragen aan het versneld implementeren van technologische innovaties in de beeldvorming. Zoals besproken ligt ondernemerschap aan de basis van vrijwel alle innovaties die in de afgelopen jaren in de beeldvorming zijn gedaan. Hoewel entrepreneurship en

ondernemerschap vaak als synoniemen worden beschouwd, zijn deze twee termen niet helemaal hetzelfde. Entrepreneurship onderscheidt zich namelijk van 'standaard' ondernemerschap door het nieuwe en innovatieve karakter met betrekking tot het gebruikte businessmodel waarmee het bedrijf zich probeert te vestigen op de markt (15). Het competitieve voordeel van deze starterbedrijven wordt vaak behaald door het ontwikkelen van specifieke technologie die een nog niet voorziene 'niche' in de markt adresseert, of aanzienlijk beter of goedkoper is dan bestaande technologische oplossingen die andere bedrijven leveren (16). De flexibiliteit waarover de starterbedrijven beschikken geeft een additioneel competitief voordeel. Starterbedrijven kunnen namelijk gemakkelijker van koers veranderen in een dynamische markt die sterk onderhevig is aan veranderingen. Het groot en middelgroot bedrijf zit veelal voor een langere tijd vast aan een eerder gezette koers en is vaak afhankelijk van verschillende andere partijen zoals aandeelhouders en of andere bedrijven. Mede doordat de oprichters van starterbedrijven vaak zelf uit de klinische praktijk afkomstig zijn hebben zij een grote vakinhoudelijke kennis en kunnen met hun eigen opgebouwde netwerk gemakkelijker interacties met verschillende potentiële klanten aangaan (17). Er zijn echter een aantal bedreigingen voor starterbedrijven die het risico op faillissement aanzienlijk vergroten. Dit komt doordat dat dergelijke bedrijven slechts een beperkt assortiment hebben aan producten. Daarnaast betreffen de aangeboden producten vaak hele specifieke oplossingen met een beperkt marktaandeel. In deze situatie vormen de verschillende gevestigde grote- en middelgrote bedrijven vaak belangrijke concurrenten. Zij zullen namelijk nieuwe producten, al dan niet gebaseerd op dezelfde technologieën, ook proberen aan te bieden. Het is dus moeilijk voor een klein bedrijf het competitieve voordeel te behouden. Een mogelijke oplossing om het competitieve voordeel te behouden ligt in de adoptie van specifieke businessmodellen, gericht op het veroveren van een aanzienlijk marktaandeel in een zeer korte tijd: de startup is geboren.

Startup bedrijven: dé oplossing of gedoemd te mislukken?

Een startupbedrijf kent veel overeenkomsten met elk ander bedrijf, maar wijkt op enkele punten ook sterk af. Net als voor elk ander bedrijf is het voor een startup van belang om een goed marketing- en businessplan te hebben. Een startupbedrijf verschilt echter van andere bedrijven met betrekking tot de schaalbaarheid en snelheid waarmee dit moet plaatsvinden. Een startup dient veel sneller te kunnen opschalen, wat ook bekend staat als 'hypergrowth', dan concurrerende bedrijven (18). Indien dit niet het geval is zal de startup het competitieve voordeel verliezen en ten ondergaan aan concurrentie. Daarnaast kan een startup een zogenaamde *pivot* maken en een radicaal ander businessmodel model adopteren wanneer het product of dienst niet meer aansluit bij de markt en de *market fit* verliest. Deze eigenschappen maken dat een startup veel geld nodig heeft in een korte tijd. Deze hoge 'burnrate' maakt startups echter ook kwetsbaar en is één van de voornaamste oorzaken van faillissement. De periode waarin de startup haar businessmodel vindt en een het marktaandeel heeft weten te veroveren varieert, maar valt in het algemeen tussen de vijf en tien jaar. Het vinden van adequate financiering voor de start en groei van een bedrijf kan erg lastig zijn. De grootte van de investering zal ook variëren tijdens de verschillende fases van de oprichting. Een indicatie van de hoeveelheid financiering tijdens de verschillende fases van oprichting en groei zijn weergeven in figuur 2.

De fase waarin het bedrijf verkeert hangt voornamelijk af van de *technology readiness level* (TRL) van het product. De TRL, geïntroduceerd door de National Aeronautics and Space Administration (NASA) in de jaren 70, is een schaal die het stadium van de ontwikkeling van een nieuwe technologie weergeeft (19). De TRL loopt van fundamenteel onderzoek en ontwikkeling (TRL 0-4), tot demonstratie en implementatie (TRL 5-7), tot gebruik in alledaagse routine (TRL 8-9). In de pre-seed fase zal financiering zich voornamelijk richten op het opstarten van het bedrijf en het verder ontwikkelen van een *minimum viable product*. De doelstelling in deze fase is het vestigen van het bedrijf door het product verder te valideren (typisch naar TRL 5 en hoger) en het oprichten van een goed functionerend kernteam binnen het bedrijf. Op deze wijze wordt het bedrijf aantrekkelijker gemaakt voor toekomstige investeringen (20). Wanneer het bedrijf in de seed fase belandt zal deze een duidelijk *value proposition*, oftewel de toegevoegde waarde, van het product hebben en is er naast stabiele maandelijkse inkomsten sprake van groei (20). Het product is in belangrijke mate gevalideerd en geïmplementeerd in verschillende scenario's (TRL 8-9). Daarnaast bereidt het bedrijf zich voor op nieuwe investeringen om het naar de startfase te brengen. Tijdens de startfase wordt de uiteindelijke

Figuur 2. Financieringsbehoefte tijdens de verschillende fasen van het bedrijf. Verschillende instanties zoals de overheid, banken en investeerders kunnen de bedrijven op verschillende wijzen ondersteunen (zoals door het verstrekken van leningen of beschikbaar stellen van relatienetwerken). Er zijn een viertal verschillende fases te onderscheiden, namelijk pre-seed fase, seed fase, startfase en groeifase.

market fit van het product gevonden, dit betekent dat het product is uitontwikkeld en klaar is om breed uitgerold te worden. In deze fase kan het bedrijf competitie aangaan met concurrerende bedrijven en zal zich voorbereiden op de groeifase die gericht is op het veroveren van een aanzienlijk marktaandeel.

Financiering tijdens deze verschillende fases is afkomstig van verschillende bronnen. Van belang is dat tijdens de onderzoeksfase (TRL 0-4) de financiering veelal plaatsvindt met behulp van verschillende nationale en internationale subsidies. Voor de introductie van nieuwe innovaties in de beeldvorming blijft een duurzaam systeem voor financiering van onderzoek dus een belangrijke vereiste (21). Wanneer er besloten wordt om een innovatie te commercialiseren zal het bedrijf starten in de *pre-seed* fase. Tijdens de eerste fases (van pre-seed tot startfase) van de oprichting zijn er verschillende overheidsorganisaties en startup- of innovatieplatformen die door bedrijven voor een initiële investering kunnen worden aangeschreven. Deze grootte van de investering in deze fase loopt van ongeveer €25.000 tot €200.000. Financiering kan worden verkregen door het bedrijf te laten deelnemen aan *challenges* of door het insturen van een voorstel. In latere fase van het bedrijf zal de investering significant groter zal zijn. Deze investering kan worden verstrekt door banken, investeringsmaatschappijen en of verschillende overheidsinitiatieven. De grootte van de investering varieert en loopt vanaf €750.000 tot €15.000.000 en hoger wanneer het bedrijf zich in de groeifase bevindt. Om investering in dergelijke groeiende bedrijven mogelijk te maken zijn er overheidsinitiatieven om geldverstrekkers te stimuleren te investeren in groeiende bedrijven. Een voorbeeld is de 'Garantie Ondernemingsfinanciering' (GO) van de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO), waar de Nederlandse staat gedeeltelijke (tot 50%) staatsgaranties op leningen verstrekt (22).

Afhankelijk van de geldverstrekker kan het zo zijn dat het bedrijf een deel van de autonomie overdraagt. Dit is met name aan de orde bij investeringsmaatschappijen en durfkapitalisten, die na investering vaak betrokken zijn bij de bedrijfsvoering, door bijvoorbeeld het verkrijgen van een zetel in de raad van commissarissen of het beschikbaar stellen van een relatienetwerk. Om de onafhankelijkheid van startende bedrijven beter te waarborgen zijn er ook alternatieve financieringsmogelijkheden. Een

interessant financieringsmodel is de website gebaseerde crowd funding. Bij crowdfunding wordt een groter publiek aangeschreven om een (micro)investering te doen in een nieuwe innovatie (23). De investeerder krijgt in ruil voor een bijdrage een (deel) van het product of dienst, of kan deze voordeliger aanschaffen wanneer het bedrijf het product aflevert. Een positief neveneffect is dat het publiek een sterkere betrokkenheid voelt en krijgt bij de ontwikkeling van het product (23). Ook voor radiologische innovaties lijkt website gebaseerde crowdfunding een levensvatbare oplossing, waar initiatieven zoals Experiment.com, Consano.com, OurCrowd.com en Kickstarter.com de mogelijkheid geven om projecten te initiëren en investeerders aan te trekken (21). Er zijn verschillende startupbedrijven in de beeldvorming die, al dan niet gedeeltelijk, gebruik hebben gemaakt van dergelijke initiatieven. De risico's die met de investering gepaard gaan worden op deze manier door een breder publiek gedragen.

Co-creatie: samen alles beter

Het uit het niets opzetten van een goed werkend bedrijf legt een groot risico neer bij de eindgebruiker. Niet elke eindgebruiker wil een dergelijk risico dragen en heeft niet per se de ambitie om ideeën en innovaties te commercialiseren. Veel eindgebruikers zoeken juist naar het implementeren van nieuwe innovaties om de kwaliteit en efficiëntie van de geleverde zorg te vergroten. Een manier om dit te realiseren is het concept van co-creatie. In een dergelijke setting zal een ziekenhuis een strategische samenwerking aangaan met een bestaand bedrijf om innovaties snel naar de klinische praktijk te brengen. Tijdens co-creatie worden middelen van een ziekenhuis en het bedrijf gezamenlijk ingezet om een klinische innovatie door te ontwikkelen tot een product. Het voordeel bij een dergelijke samenwerking is dat een bedrijf sturing krijgt vanuit de klinische praktijk voor het ontwikkelen van een gericht product dat het onderliggende klinische probleem naar tevredenheid van de eindgebruiker oplost. Daarnaast kan het bedrijf haar eigen kennis en netwerk gebruiken tijdens de ontwikkeling om de innovatie toepasbaar te maken in verschillende klinische omgevingen. Door een dergelijke sturing krijgt de eindgebruiker direct een gerichte oplossing voor het klinische probleem in haar eigen kliniek. De geleverde inspanningen door de afdeling kunnen op verschillende wijzen worden beloond. Als tegenprestatie kunnen bedrijven bijvoorbeeld het ontwikkelde product kosteloos of tegen gereduceerd tarief beschikbaar stellen. Daarnaast kan het ziekenhuis met het bedrijf overeenkomen royalty's te betalen voor de verkoop of het gebruik van een product. Op deze wijze kan het ziekenhuis de initiële investering, bijvoorbeeld het beschikbaar stellen van data en personeel, terugbetalen. Daarnaast kunnen de overige inkomsten worden geïnvesteerd in de ontwikkeling van nieuwe technologie. Het is niet ongebruikelijk om een combinatie van deze middelen in te zetten om een dergelijke co-creatie aantrekkelijk te maken. Co-creatie is een model dat vaak impliciet door spin-off bedrijven wordt gehanteerd. Door de sterke connectie van het spin-off bedrijf met het ziekenhuis of universiteit, veelal doordat personeel gedeeld of uitgewisseld wordt tussen het bedrijf en het ziekenhuis, is er vaak sprake van een intensieve samenwerking met betrekking tot het ontwikkelen en commercialiseren van nieuwe technologische oplossingen. Het spin-off bedrijf wordt in deze setting als een platform gebruikt om de klinische translatie van een innovatie te bewerkstelligen. Naast het actief participeren in co-creatie projecten stellen academische ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen zich steeds vaker zelf op als platform voor bedrijven om nieuwe innovaties te valideren of verder te ontwikkelen. Als tegenprestatie voor dergelijke diensten kunnen bedrijven bijvoorbeeld een promotietraject of onderzoekers financieren.

Entrepreneurship als oplossing voor technologische vooruitgang?

Het staat vast dat ondernemerschap in de beeldvorming een belangrijke bijdrage levert aan de introductie van nieuwe innovaties en technologische vooruitgang. De vraag die resteert is of de huidige ontwikkelingen binnen dit ondernemerschapsklimaat, met name de sterke toename in het aantal startupbedrijven, zal bijdragen aan een versnelde implementatie van nieuwe ontwikkelingen en optimalisatie van werkprocessen. Reflecterend aan de twaalf opgestelde voorwaarden voor een succesvolle adoptie van een innovatie zijn er een aantal belangrijke punten die aandacht behoeven. Belangrijk om te realiseren is dat een ondernemerschapsklimaat waarin te veel nieuwe starterbedrijven hun intrede doen de optimale integratie van nieuwe innovaties in toenemende mate bedreigd. Zoals in tabel 1 geformuleerd is dit echter een belangrijke voorwaarde voor de uiteindelijke adoptie en verspreiding van een innovatie. Dit probleem dient zich momenteel aan bij softwareontwikkelingen, in

het bijzonder de ontwikkeling van de vele kunstmatige intelligentie applicaties binnen de beeldvorming. Wanneer er geen integratie in het werkproces kan worden verzorgd, door bijvoorbeeld suboptimale connecties met het elektronisch patiëntendossier of het PACS-systeem, kan de effectiviteit van de innovatie drastisch worden verminderd of zelfs contraproductief werken. Daarnaast zorgt de toenemende specificiteit van innovaties voor een beperkte inzetbaarheid. Dit effect kan belangrijke financiële consequenties hebben, er zijn namelijk steeds meer innovaties nodig om een zeker effect teweeg te brengen en dit bedreigt de financiële haalbaarheid.

Een goed ontwerp is het halve werk

Hoewel ondernemerschap de klinische translatie van een innovatie in belangrijke mate bevordert, wordt inpasbaarheid van een innovatie in belangrijke mate bepaald door een goed ontwerp. Zoals in tabel 1 beschreven dient voor de adoptie van een innovatie er een compatibiliteit te zijn met de reeds gevestigde sociale en technologische patronen van een innovatie. Té ingewikkelde toepassingen of gedetailleerde werkwijzen dragen namelijk bij aan een suboptimaal gebruik, toenemende complexiteit en stress bij de eindgebruiker (7). Het komt regelmatig voor dat het ontwerp van een innovatie vals ondergeschikt wordt beschouwd, wat mogelijk de adoptie onder de eindgebruikers kan hinderen. Dit gegeven sluit aan bij het 'most advanced yet acceptable', oftewel het MAYA-principe. Het MAYA-principe, geformuleerd door Raymond Loewy, een van de voorvaderen van het industrieel ontwerpen, stelt dat een ontwerp gericht moet zijn op de toekomst maar niet dusdanig uit de pas mag lopen dat het niet meer wordt herkend en gebruikt (24). Kortom, het is de technologie die disruptive mag zijn, het ontwerp niet.

Daarnaast dient de innovatie, zoals in tabel 1 beschreven, aanpasbaar te zijn zodat deze op meerdere vlakken kan worden ingezet. Een innovatie die toe te passen is binnen meerdere domeinen zal een veel snellere adoptie kennen dan een specifieke oplossing voor een beperkt gebied. Om dit te stimuleren is het van belang dat de ontwikkelaar holistisch naar werkprocessen kijkt en algemene patronen in kaart brengt. Ontwikkelaars dienen dan ook op de hoogte te zijn van deze verschillende werkprocessen en hun innovatie op een dusdanige manier te ontwikkelen dat deze geïntegreerd kan worden in deze bestaande infrastructuren. Niet alleen de ontwikkelaars zelf, maar ook ziekenhuizen dienen na te denken over het inrichten van werkprocessen. Communicatie tussen verschillende ziekenhuizen over de inzet van nieuwe technologieën is hiervoor essentieel. Daarnaast is het van belang om naar technologische en organisatorische oplossingen in andere vakgebieden te kijken, ook buiten de geneeskunde. Het is namelijk niet ongebruikelijk dat uitvindingen en innovaties tussen vakgebieden worden uitgewisseld. Dit is ook het geval binnen de beeldvorming, waar ruisonderdrukking algoritmes uit de sterrenkunde (25) en radiologische computerinterfaces uit game industrie (26) voorbeelden zijn van dit principe. Dit concept werd al vroeg in de vorige eeuw herkend door de Russische ingenieur, wetenschapper en sciencefiction schrijver Genrich Altheuller. Hij ontwikkelde door de jaren heen een methodiek voor het oplossen van complexe problemen genaamd 'theorie van vindingrijke probleemoplossing' (Russisch: теория решения изобретательских задач, 'teoriya resheniya izobretatelskikh zadatch'), oftewel TRIZ (27). Deze theorie werd ontwikkeld door honderdduizenden uitvindingen en patenten binnen verschillende wetenschappelijke velden te onderzoeken en algemene patronen van deze oplossingen vast te leggen. Een schematische weergave van de TRIZ-werkwijze is weergeven in figuur 3.

Veel grote internationale bedrijven en instituten zoals Boeing, NASA, Roskosmos, en Rolls Royce, maken gebruik van TRIZ of afgeleide methodes hiervan (28) om complexe problemen op te lossen. Het lijkt dan ook erg zinvol om een dergelijke methode te gebruiken voor het genereren van nieuwe ideeën, concepten en alternatieve oplossingen binnen de beeldvorming. Wat betreft de belemmeringen met betrekking tot de financiële haalbaarheid wordt een intensievere samenwerking tussen verschillende ziekenhuizen steeds belangrijker. Het aanbieden van regionale diensten op het gebied van beeldvorming, beeldbewerkingen, en behandelingen zorgt ervoor dat financiële last van nieuwe technologie verdeeld wordt over meerdere ziekenhuizen. Het belang van deze samenwerking wordt steeds groter, waar initiatieven zoals het Nictiz (gefinancierd het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS)), regionale samenwerking en kennisuitwisseling trachten te stimuleren (29). Op deze wijze kan de patiënt de voordelen krijgen van de nieuwste technologie zonder dat de kosten onacceptabel toenemen.

Figuur 3. Schematische weergave van de werkwijze voor 'de theorie van vindingrijke probleemoplossing' (TRIZ). De TRIZ-methodiek assisteert ontwerpers om optimale technologische oplossingen te vinden voor vakspecifieke problemen. De kern van deze methodologie rust in het transleren van een vakspecifiek probleem naar een algemeen TRIZ-specifiek probleem waar vervolgens een algemene TRIZ-oplossing voor gevonden kan worden. De TRIZ-specifieke oplossing wordt vervolgens naar enige modificaties weer terug getransleerd naar het vakspecifieke probleem.

Conclusie

Binnen deze uiteenzetting zijn meerdere aspecten geïdentificeerd die een succesvolle implementatie, verspreiding en gebruik van een innovatie bepalen. Ondernemerschap ligt aan de basis van vele innovaties die momenteel binnen de beeldvorming worden ontwikkeld en geïmplementeerd. De grote uitdaging bij een toenemend complex technologisch landschap is het ontwikkelen van technologische oplossingen die optimaal kunnen worden geïntegreerd in een diversiteit aan klinische werkprocessen. Bedrijven en ziekenhuizen hebben een belangrijke taak om de oplossingen zoveel mogelijk te generaliseren en optimaal binnen klinische werkprocessen te integreren. Dit houdt in dat een goede interactie tussen het bedrijfsleven en de klinische praktijk een belangrijke voorwaarde blijft voor het ontwikkelen en implementeren van relevante technologische oplossingen. Wat betreft de financiële haalbaarheid is het belangrijk om regionaal samen te werken, waarbij ziekenhuizen elkaar diensten kunnen aanbieden voor

beeldvorming, beeldanalyse en of behandeling van de patiënt, om op deze wijze gezamenlijk de kosten voor innovaties te dragen.

w.grootjans@lumc.nl ♦

Referenties

1. Novelline RA. Squire's Fundamentals of Radiology: Seventh Edition 7th Edition. Harvard University Press, 2018;ISBN:9780674057951
2. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: Diagnostiek 2018. https://www.rivm.nl/medische-stralingstoepassingen/trends-en-stand-van-zaken/diagnostiek (retrieved 24th of October 2019)
3. Itri JN, Ballard DH, Kantartzis S, et al. Entrepreneurship in the Academic Radiology Environment. Acad Radiol. 2015;22:14-24
4. Lakhan SE, Kaplan A, Laird C, et al. The interventionalism of medicine: interventional radiology, cardiology, and neuroradiology. Int Arch Med. 2009;2:27
5. Kohli M, Dreyer KJ, Geis JR. Rethinking Radiology Informatics. Am J Roentgenol. 2015;204:716-20
6. European Society of Radiology, IT development in radiology - an ESR update on the Digital Imaging Adoption Model (DIAM). Insights Imaging. 2019;10:27
7. Iannessi A, Marcy PY, Clatz O, et al. A review of existing and potential computer user interfaces for modern radiology. Insights Imaging. 2018;9:599-609
8. Eibich NJ. Sticky Fingers: The effect of sticky interaction patterns on the design and adoption of a Radiology Information System. 2019
9. Brod C, Book Reviews : Technostress: The Human Cost of the Computer Revolution. Addison-Wesley Publishing Company, 1986;ISBN:9780101112115
10. Petrou M, Foerster BR, Reich DS. Translational research in radiology: challenges and role in a patient-based practice. Acad Radiol. 2009;16:593-6
11. Rogers EM, Diffusion of Innovations. New York: Free Press, 1995;ISBN:978-0029266717
12. Solé R, Amor DR, Valverde S. On Singularities and Black Holes in Combination-Driven Models of Technological Innovation Networks. PLoS One. 2016;11:e0146180-e
13. Cain M, Mittman R. Diffusion of Innovation in Healthcare. California Healthcare Foundation, 2002
14. Ottes L. Verspreiding van innovaties: stimulansen en barrières. Weten wat we doen Verspreiding van innovaties in de zorg Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg 2005
15. Bhattacharyya S. Entrepreneurship and Innovation: How Leadership Style Makes the Difference? Vikalpa. 2006;107-15
16. Tanrısever F, Erzurumlu SS, Joglekar N. Production, Process Investment, and the Survival of Debt-Financed Startup Firms. Production and Operations Management. 2012;21:637-52
17. Parikh JR, Bluth EI. Career Alternatives for Radiologists Beyond Clinical Practice. J Am Coll Radiol. 2016;13:738-42
18. Picken JC. From startup to scalable enterprise: Laying the foundation. Business Horizons. 2017;60:587-95
19. Mankins JC. Technology readiness assessments: A retrospective. Acta Astronautica. 2009;65:1216-23
20. Rasmussen E, Sørheim R. How governments seek to bridge the financing gap for university spin-offs: proof-of-concept, pre-seed, and seed funding. Technology Analysis & Strategic Management. 2012;24:663-78
21. Chetlen AL, Degnan AJ, Guelfguat M, et al. Radiology Research Funding: Current State and Future Opportunities. Acad Radiol. 2018;25:26-39
22. Rijksdienst voor Ondernemend Nederland: Garantie Ondernemingsfinanciering (GO). https://www.rvo.nl/subsidie-en-financieringswijzer/garantie-ondernemingsfinanciering-go (retrieved 20th September 2019)
23. Makris GC. Crowdfunding: from startup businesses to startup science. BMJ. 2015;350:h18
24. Trétiack P, Raymond Loewy and Streamlined Design. New York: Universe, 1999;ISBN:9780789303288
25. Puetter RC, Piña RK. Pixon-Based Image Reconstruction. Maximum Entropy and Bayesian Methods: Springer Netherlands; 1996;275-92
26. Johnson R, O'Hara K, Sellen A, et al. Exploring the potential for touchless interaction in image-guided interventional radiology. SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems; Vancouver, BC, Canada: ACM; 2011;3323-32
27. Altshuller G. The Innovation Algorithm: TRIZ, systematic innovation, and technical creativity. Technical Innovation Center Inc. Worcester, MA, 1999;ISBN:9780964074040
28. Reena J. The World According to TRIZ. 2010
29. Nictiz. Standaardisatie en interoperabiliteit. https://www.nictiz.nl/standaardisatie/interoperabiliteit/ (retrieved 15th of October 2019)

De toekomst van PET

Prof. A.A. Lammertsma, PhD
Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Het verleden

Zoals met veel ontwikkelingen is de 'geboortedatum' van positron emissie tomografie (PET) moeilijk exact vast te leggen. Coïncidentie detectie voor het afbeelden van positron emitters in klinische studies werd al in 1951 voorgesteld (1) en toegepast in 1953 (2). Daarna volgden diverse, ook tomografische, pogingen, maar het succes was beperkt door fysische problemen, zoals hoge scatter bijdrage, inadequate reconstructie algorithmes en een te beperkt aantal tomografische projecties.
Een essentiële stap werd gezet in 1974 toen de eerste PET-scanner met voldoende tomografische projecties en exacte attenuatie correctie werd ontwikkeld (3,4). De uiteindelijke versie, de PETT-III, was de eerste whole body tomograaf ontworpen voor humaan gebruik (5,6). De eerste commerciële scanner, de ECAT (7), was gebaseerd op dit ontwerp, waarbij het aardig is om te vermelden dat deze scanner werd ontwikkeld (en verkocht) door EG&G Ortec, een bedrijf dat was gespecialiseerd in kernfysische meetapparatuur. De eerste PET-scanners waren dan ook niet zo zeer bedoeld voor diagnostische toepassingen, maar eerder als fysiologische meetinstrumenten. Gedurende de eerste vijf jaren richtte het onderzoek zich vooral op perfusie, zuurstof consumptie en glucose consumptie van de hersenen en het hart. Daarna werden ook toepassingen ontwikkeld met betrekking tot andere moleculaire processen, zoals neuroreceptor studies. Tegelijkertijd werden, na eerdere metingen in hersentumoren, ook metingen, met name die van glucose consumptie, toegepast bij andere tumoren. Na de introductie van PET aan het eind van de zeventiger jaren is de techniek in de loop van de afgelopen veertig jaren enorm doorontwikkeld.
Zo is de resolutie met ongeveer een factor 5 verbeterd van bijna 2 cm in 1978 tot zo'n 4 mm in tegenwoordige scanners. Omdat het te ver zou voeren om alle technische ontwikkelingen hier te noemen wordt verwezen naar de literatuur (8).

Het heden

Het midden van de jaren tachtig zag de eerste diagnostische toepassing van PET, toen mismatch tussen flow en metabolisme het belangrijkste diagnostische criterium werd bij de beoordeling van de levensvatbaarheid van het myocard (9). In de negentiger jaren kwam de grote doorbraak op diagnostisch gebied toen bleek dat ^{18}F-FDG PET een uiterst gevoelige en nauwkeurige methode was voor het opsporen van metastasen. Inmiddels is FDG PET dan ook ingeburgerd als belangrijke techniek bij de stadiëring van patiënten en PET is al lang niet meer het exclusieve domein van een beperkt aantal researchcentra. Inmiddels zijn er meerdere diagnostische toepassingen zoals amyloïde PET bij de differentiaaldiagnostiek van dementie. Desalniettemin bestaat het diagnostische gebruik van PET nog steeds voor minstens 90% uit ^{18}F-FDG PET ten behoeve van de oncologie. Naast diagnostische toepassingen werd al begin jaren negentig het gebruik van PET in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen beschreven. Er werd aangetoond dat PET-studies met een geschikte tracer gebruikt konden worden om de optimale dosis van een nieuw medicijn te bepalen, d.w.z. de laagste dosis met een voldoende therapeutisch effect, waardoor eventuele bijwerkingen tot een minimum beperkt kunnen worden (10). Verder werd het mogelijk om de optimale toedieningsfrequentie te bepalen (11).

De toekomst

Als PET gebruikt kan worden bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, dan is het ook mogelijk om PET in te zetten bij precision medicine, d.w.z. het juiste medicijn voor de juiste patiënt en in de juiste dosering. Nu er in de patiëntenzorg steeds meer gekeken wordt naar de optimale behandeling van iedere individuele patiënt liggen hier enorme kansen voor PET. Immers het is per patiënt mogelijk om niet alleen vast te stellen of het medicijn op de juiste plaats terecht komt (dit kan direct door een gelabeld medicijn te gebruiken of indirect door met b.v. een receptor ligand te kijken of de bewuste receptor door het medicijn bezet wordt), maar ook wat de juiste dosering voor die specifieke patiënt zou moeten zijn (d.w.z. voldoende opname voor een therapeutisch effect, maar ook niet hoger om ongewenste bijwerkingen zo veel mogelijk te voorkomen).
Het scala aan PET-toepassingen is weergegeven in figuur 1, waarbij er van verleden naar toekomst een verschuiving (in zwaartepunt, immers alle types toepassingen zullen blijven bestaan) plaats vindt van linksboven naar rechtsonder.

De uitdaging

Om de respons op therapie te meten of, nog beter, te voorspellen is kwantificatie noodzakelijk. Dat is een omslag vergeleken met de dagelijkse praktijk binnen de nucleaire geneeskunde, waar over het algemeen het radiofarmacon wordt ingespoten en na verloop van tijd een statische of whole body scan wordt uitgevoerd. Voor diagnostiek is dit over het algemeen meer dan voldoende. Immers, visuele beoordeling van de beelden is erop gericht om eventuele afwijkingen op te sporen. Bij therapierespons moeten (eventueel kleine) veranderingen in opname opgespoord worden, vaak terwijl er ook niet-specifieke wijzigingen optreden. Een gegeven medicijn kan b.v. ook een effect hebben op de doorbloeding en daarmee aan de lokale aanvoer van de tracer. Om voor die niet-specifieke effecten te corrigeren is het vaak noodzakelijk om dynamisch te scannen, d.w.z. scannen vanaf het moment van injectie, om daarmee opname en klaring van de tracer te kunnen volgen. Met tracer kinetische modellen kan vervolgens de specifieke opname (d.w.z. opname die direct gerelateerd is aan het te volgen biologische proces) gekwantificeerd worden. Dat betekent dat één scan meer scannertijd vraagt en daarmee duurder wordt. Die extra kosten staan echter in geen verhouding met de kosten van de dure therapieën die recent ontwikkeld zijn. Aangezien niet elke patiënt op zo'n duur medicijn reageert kunnen met PET die patiënten geïdentificeerd worden, die er geen baat bij hebben, hetgeen resulteert in zowel een kostenbesparing als het voorkomen van onnodige (d.w.z. bij een gebrek aan therapeutisch effect) bijwerkingen. Bovendien kan voor een dergelijke patiënt onmiddellijk gezocht worden naar een effectiever medicijn, waarbij vertraging wordt voorkomen. Uiteraard vereist kwantificatie ook een complexer scanprotocol, alsmede de daarbij behorende analysemethodes. Die overgang is met name een mentale stap (verandering van werkwijze en de daarbij gepaard gaande onzekerheden), maar is kleiner dan men zou denken omdat vele aspecten geautomatiseerd kunnen worden. Figuur 2 geeft een duidelijk voorbeeld van de winst die met een dynamisch protocol kan worden verkregen t.o.v. een statisch protocol.

Figuur 1. Schema met een overzicht van types PET-studies. Oorspronkelijk ging het met name om het verkrijgen van nieuwe in vivo biologische informatie. Na verloop van tijd heeft dit geleid tot diagnostische procedures, maar ook tot methodes om de effectiviteit van geneesmiddelen te bepalen. In eerste instantie werden die methodes vooral ingezet bij de evaluatie van nieuwe medicijnen, maar uiteraard kunnen ze net zo goed ingezet worden om de effectiviteit van een (bestaand) medicijn in een individuele patiënt te bepalen (precision medicine). Met de toenemende aandacht voor de individuele patiënt zal PET in de toekomst steeds meer voor precision medicine gebruikt worden.

De belofte

Om de toekomstmogelijkheden van PET aan te geven zullen hier twee voorbeelden gegeven worden hoe PET ingezet kan worden om de effectiviteit van een medicijn bij een individuele patiënt te voorspellen. Uiteraard zijn er verdere validatie studies nodig om dit ook daadwerkelijk te bewerkstelligen, maar deze voorbeelden dienen vooral om aan te geven wat PET zou kunnen betekenen voor precision medicine.

Het eerste voorbeeld betreft docetaxel, waarvan bekend is dat een kleine 50% van de patiënten op docetaxel reageert. De andere 50% heeft er geen baat bij, maar ondergaat mogelijk wel de onaangename bijwerkingen die geassocieerd zijn met docetaxel therapie. Er is dus duidelijk behoefte aan een methode om de effectiviteit van docetaxel in individuele patiënten te kunnen voorspellen. Dat heeft twee voordelen. Ten eerste hoeven patiënten die geen baat hebben bij docetaxel therapie ook niet behandeld te worden, zodat ze ook geen last hebben van de eventuele bijverschijnselen. Ten tweede kan sneller een alternatieve therapie, die wel aanslaat, getest

Figuur 2. Voorbeeld om het verschil tussen een statische en dynamische scan aan te geven. Links laat de opname van de NK1 receptor ligand 11C-R116301 in een normale vrijwilliger zien voor het scaninterval van 60 tot 90 minuten na injectie. Rechts zijn de bijbehorende parametrische beelden van BPND (specifieke binding) te zien. Die parametrische beelden zijn verkregen door het gehele dynamische scantraject (0-90 minuten) met een tracer kinetisch model (per voxel) te analyseren. De bovenste afbeeldingen zijn verkregen uit een baseline scan, de onderste na toediening van aprepitant, een NK1 receptor antagonist. Uit de linker afbeeldingen is moeilijk vast te stellen wat de receptor bezetting is; die lijkt in eerste instantie zo'n 50% te zijn. De rechter afbeeldingen laten echter zien dat de bezetting bijna 100% is. De linker afbeeldingen geven dus een onjuist beeld m.b.t. receptor bezetting, hetgeen komt doordat ook niet-specifieke opname wordt afgebeeld.

worden zodat onnodige vertraging kan worden voorkomen (wachten of er een therapeutisch effect van docetaxel is duurt toch altijd nog een paar maanden). Om te onderzoeken of PET de effectiviteit van docetaxel zou kunnen voorspellen, heeft het VUmc docetaxel gelabeld met koolstof-11 (12), waarna in een kleine groep patiënten met longkanker twee ^{11}C-docetaxel scans werden gemaakt (13). De eerste scan was een baseline ^{11}C-docetaxel scan (voor therapie), de tweede een ^{11}C-docetaxel scan tijdens de eerste docetaxel kuur (bij beide scans werd ^{11}C-docetaxel in tracer hoeveelheden gegeven). Met behulp van de eerste scan werd berekend welke docetaxel opname in de tumor verwacht zou worden tijdens een kuur en dat werd vergeleken met de feitelijke opname in de tweede (therapie) scan. De resultaten lieten zien (figuur 3) dat met de tracer scan, dus nog voor therapie, voorspeld kan worden hoeveel docetaxel er tijdens een kuur in de tumor komt. Tijdens de baseline en therapie scans werd ook nog perfusie van de tumoren gemeten met behulp van ^{15}O-H_2O en het bleek dat de mate van docetaxel opname evenredig was met de mate van perfusie. Dat zou betekenen dat opname van docetaxel voorspeld kan worden middels een perfusie scan van minder dan 10 minuten. Kortom, in principe biedt PET een eenvoudige en snelle methode om de effectiviteit van docetaxel therapie te bepalen nog voor de start van die therapie. Uiteraard moet er nog veel werk verricht worden om deze *proof-of-concept* resultaten in een grotere groep patiënten te valideren. Het doel van dit voorbeeld is dan ook vooral om aan te geven wat mogelijk is.

Het tweede voorbeeld betreft PET-onderzoek naar de effectiviteit van tyrosinekinaseremmers (TKI's). Het is bekend dat longkankerpatiënten met een mutatie van de epidermal growth factor receptor (EGFR) reageren op een behandeling met TKI's, terwijl patiënten met niet-gemuteerd, normaal EGFR dat niet doen. In de klinische praktijk wordt de mutatiestatus van een tumor momenteel bepaald op basis van pathologisch onderzoek van een biopt, maar biopsie is een invasieve procedure en bovendien is het lang niet altijd mogelijk om een goed biopt te verkrijgen. Om te onderzoeken of PET daarbij een rol zou kunnen spelen werd een specifiek TKI, erlotinib, gelabeld met koolstof-11 en werden zowel patiënten met als zonder EGFR-mutatie gescand met ^{11}C-erlotinib (14). Daarbij bleek dat het distributievolume (V_T) van ^{11}C-erlotinib significant hoger was in gemuteerde tumoren dan in niet-gemuteerde tumoren (figuur 4), hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor de betere effectiviteit van erlotinib in gemuteerde tumoren. Figuur 4 laat ook zien dat het verschil tussen gemuteerde en niet-gemuteerde tumoren alleen maar waargenomen werd met V_T (rechts). Bij tumor-bloed ratio's (links), verkregen met een statische scan, werd geen significant verschil gezien. Er moet wel opgemerkt worden dat er ook bij V_T, ondanks het significante groepsverschil, nog overlap is tussen tumor types waardoor gebruik bij individuele patiënten nog niet vanzelfsprekend is (er is een grijs gebied). Daarom

Figuur 3. Voorbeeld hoe tumor opname van een therapeutische dosis docetaxel voorspeld kan worden door een PET-scan met een tracer dosis ^{11}C-docetaxel (baseline scan) (13).

worden momenteel ook andere TKI's gelabeld om te kijken of die minder overlap geven. Desalniettemin zal het duidelijk zijn dat in dit geval een statische scan kansloos is en dat een dynamisch scanprotocol nodig is om een uitspraak te doen over een mogelijke respons van de tumor.

De game changer

Het in figuur 4 getoonde voorbeeld is slechts één van de vele situaties waarbij dynamische scans met bijbehorende analyses noodzakelijk zijn om PET toe te kunnen passen in precision medicine. Een direct probleem geassocieerd met oncologische toepassingen, zoals die in figuur 4, is dat er met een dynamische scan slechts één bed positie in beeld gebracht kan worden. Daarmee kunnen alleen die tumoren of metastasen die binnen die bed positie vallen gescand (en gekwantificeerd) worden. Als gevolg van mogelijke heterogeniteit tussen verschillende metastasen in dezelfde patiënt moeten ze eigenlijk allemaal (dynamisch) gescand worden. Immers de overall respons zal vooral afhangen van de slechtst reagerende laesie. Nu kan het gehele lichaam wel gescand worden m.b.v. een whole body scan (apart of direct na

Figuur 4. Resultaten van een PET-studie met 11C-erlotinib in longtumoren met gemuteerd (MT) en niet-gemuteerd (WT) EGFR (14). Het distributievolume VT, verkregen na kinetische analyse van de volledige dynamische scan, is significant hoger in MT dan in WT. Dat verschil verdwijnt in de tumor-bloed ratio (TBR) voor het interval 40-50 minuten na injectie, waarbij opgemerkt dient te worden dat TBR40-50 een betere maat was dan zowel TBR voor andere intervallen als SUV (standardised uptake value) voor diverse intervallen.

de dynamische scan), maar in het geval van b.v. TKI-therapie (figuur 4) is dat een vrij zinloze onderneming. Het dilemma is nu of één positie van het lichaam (d.w.z. alleen tumoren binnen dat gezichtsveld) nauwkeurig (d.w.z. dynamisch) gescand moet worden of juist het gehele lichaam (whole body scan), waarbij je wel alle metastasen in beeld brengt, maar waarbij de resultaten niet goed zijn te interpreteren.
De oplossing voor dit dilemma ligt in het nieuwste type PET-scanner, de z.g. total body scanner, die een axiaal gezichtsveld heeft van 2 m. Daarmee kun je dus wel het gehele lichaam in één keer dynamisch scannen. De eerste scanner (EXPLORER, United Imaging, Shanghai, China; figuur 5) is afgelopen zomer geplaatst bij Simon Cherry (UC Davis, USA), de ontwerper van dit type scanner. Inmiddels zijn er bij een aantal bedrijven en universiteiten, uit kostenoverwegingen, ook kortere scanners (iets meer dan 1 m) in ontwikkeling, maar daarbij worden dan wel weer concessies gedaan. Een (volledige) total body scanner heeft veel voordelen:

1. Het gehele lichaam kan in één keer gescand worden. Dat is niet alleen belangrijk voor de oncologie, maar ook voor andere ziektes, zoals reuma, waarbij alle gewrichten in één keer in beeld gebracht kunnen worden. De scanner kan zelfs van belang zijn voor neurologische studies. Immers, een aantal belangrijke neuroreceptoren komt tot wel 50% voor in de darmen. Beperking van neuroreceptor studies tot de hersenen geeft daarmee slechts een deel van het verhaal.
2. Omdat het gehele lichaam in één keer in beeld is, is het voor het eerst ook mogelijk om het gehele lichaam ook dynamisch te scannen. Dat lost b.v. het bovengenoemde dilemma bij [^{11}C]erlotinib op.
3. De scanner heeft het potentieel om voor het eerst alle kwantitatieve studies niet-invasief te doen. Immers, niet alleen het target orgaan is in beeld, maar ook alle vasculaire structuren, zodat het veel eenvoudiger wordt om de arteriële input functie uit de scans zelf te bepalen (zie b.v. https://youtu.be/JaszDkmgfMY voor een indrukwekkend filmpje). Bovendien is de lever in het gezichtsveld zodat mogelijk ook informatie over radioactieve metabolieten kan worden verkregen. Ten slotte kunnen diverse organen simultaan gefit worden (eventueel met verschillende modellen) zodat precisie van fit parameters verbeterd kan worden.
4. Door de grote hoeveelheid detectoren (met additionele coïncidentielijnen) is de scanner ongeveer 10 keer zo gevoelig als een huidige scanner. Dat betekent dat een routine ^{18}F-FDG whole body scan, bij gelijkblijvende geïnjecteerde dosis, in slechts een paar minuten kan worden gedaan. Kortom, de scancapaciteit (aantal patiënten per tijdseenheid) neemt behoorlijk toe. Een bijkomend voordeel is dat het risico op eventuele bewegingsartefacten bij een kortere scanduur sterk gereduceerd wordt.
5. In plaats van sneller te scannen kan ook de dosis significant verlaagd worden, zodat de stralingsbelasting van patiënten (en personeel) verlaagd kan worden. Dit is met name belangrijk bij pediatrische toepassingen, maar ook voor scans met tracers die gelabeld zijn met langer levende radionucliden, zoals ^{89}Zr, waarbij de stralingsdosis relatief hoog is en de beeldkwaliteit met tegenwoordige scanners vaak niet optimaal is omdat de geïnjecteerde dosis beperkt moet worden.

Figuur 5. Foto (courtesy Terry Jones) van een prototype EXPLORER total body scanner. Inmiddels is de eerste scanner in UC Davis geïnstalleerd, waar de eerste humane studie is gedaan op 20 juni 2019.

6. Door de hogere gevoeligheid is het ook mogelijk om kinetische (kwantitatieve) studies langer te volgen, in principe met ongeveer 5 halfwaardetijden (tot ongeveer 16 uur na ^{18}F-FDG injectie), waarmee langzamere biologische processen gekwantificeerd kunnen worden. Het betekent ook dat er na zo'n 30 dagen nog een ^{89}Zr scan uitgevoerd kan worden. Ten slotte krijgen centra met een total body scanner, maar zonder eigen cyclotron faciliteiten, de mogelijkheid om tracers te gebruiken die tot nu toe niet beschikbaar waren. Om een voorbeeld te noemen zou in Utrecht een PET-scan gemaakt kunnen worden met een ^{11}C gelabelde tracer, die in Amsterdam gesynthetiseerd is.

Uiteraard moet er nog veel gebeuren voordat een total body scanner routinematig gebruikt kan worden. De eerste scans laten zien dat een dynamische scan van 1 uur ongeveer 1 TB aan data oplevert. Om die hoeveelheden data (kwantitatief) te analyseren zal min of meer automatische analyse software (waaronder artificial intelligence) essentieel zijn. Voor velen zal de prijs van een total body scanner een bezwaar zijn (kosten zijn proportioneel met de hoeveelheid kristal), maar het is te verwachten dat dit slechts een tijdelijke beperking zal zijn. Immers, toen rond 1980 de eerste commerciële PET-scanners beschikbaar kwamen vond het grootste deel van de nucleair geneeskundige gemeenschap die scanners veel te duur voor algemeen gebruik. Het is de verwachting dat dit ook zo met de total body scanner zal gaan. Immers, de stap van gammacamera naar eerste generatie PET-scanner was groter dan de stap van een huidige scanner naar een total body scanner, als daarbij bedacht wordt dat één total body scanner ongeveer evenveel patiënten kan verwerken als 3 tot 4 conventionele scanners. Het zal duidelijk zijn dat in dat geval de meerkosten gering zijn, te meer omdat er ook nog bespaard kan worden op benodigde ruimtes en staf. Kortom, de toekomst van PET is total body PET.

aa.lammertsma@amsterdamumc.nl ♦

Referenties

1. Wren ER, Good ML, Handler P. The use of positron emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. Science. 1951;113:525-7
2. Brownell GL, Sweet WH. Localization of brain tumors with positron emitters. Nucleonics. 1953;11:40
3. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. J Nucl Med. 1975;16:210-24
4. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron emission transaxial tomograph for nuclear medicine imaging (PETT). Radiology. 1975;114:89-98
5. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani N, Higgins CS, Ter-Pogossian MM. Design considerations for a positron emission transaxial tomography (PETT III). IEEE Trans Nucl Sci. 1976;NS-23:516-22
6. Hoffman EJ, Phelps ME, Mullani N, Higgins CS, Ter-Pogossian MM. Design and performance characteristics of a whole body transaxial tomograph. J Nucl Med. 1976;17:493-503
7. Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, Kuhl DE. ECAT: a new computerized tomographic imaging system for positron emitting radiopharmaceuticals. J Nucl Med. 1978;19:635-47
8. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. J Med Imaging. 2017;4:011013
9. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med. 1986;314:884-8
10. Bench CJ, Lammertsma AA, Dolan RJ, et al. Dose dependent occupancy of central dopamine D2 receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-01: a study using positron emission tomography and 11C-raclopride. Psychopharmacology. 1993;112:308-14
11. Bench CJ, Lammertsma AA, Grasby PM, et al. The time course of binding to striatal dopamine D2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. Psychopharmacology. 1996;124:141-7
12. Van Tilburg EW, Franssen EJF, van der Hoeven JJM, et al. Radiosynthesis of [11C] docetaxel. J Label Compd Radiopharm. 2004;47:763-77
13. Van der Veldt AAM, Lubberink M, Mathijssen RHJ, et al. Toward prediction of efficacy of chemotherapy: a proof of concept study in lung cancer patients using [11C] docetaxel and positron emission tomography. Clin Canc Res. 2013;19:4163-73
14. Bahce I, Smit EF, Lubberink M, et al. Development of [11C] erlotinib positron emission tomography for *in vivo* evaluation of EGF receptor mutational status. Clin Cancer Res. 2013;19:183-93

Interview met zeven experts

De toekomst van radioactieve tracers voor diagnostiek en therapie

W.J.G. Oyen

W.J.G. (Wim) Oyen, *nucleair geneeskundige*
Prof. dr. Wim Oyen is hoogleraar 'Diagnostic Imaging and Radiotherapy' aan de Humanitas Universiteit in Milaan en nucleair geneeskundige in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem. Tevens is hij de president (termijn 2019-2020) van de EANM en board member van the European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) en The Journal of Nuclear Medicine (JNM). Zijn aandachtsgebied betreft de (experimentele) moleculaire beeldvorming in de oncologie.

R. (Ronald) Boellaard, *klinisch fysicus*
Prof. dr. Ronald Boellaard is hoogleraar kwantitatieve moleculaire beeldvorming aan het Amsterdam UMC, locatie VUMC, en het Universitair Medisch Centrum Groningen. Daarnaast is hij lid van diverse internationale werkgroepen en commissies, waaronder de EANM neuroimaging committee en de QIBA FDG PET/CT werkgroep, en voorzitter van het EARL accreditatie programma. Hij is hoofdauteur van de Europese richtlijn voor standaardisatie van kwantitatieve FDG PET/CT in de oncologie.

R. Boellaard

P.L. Jager

P.L. (Piet) Jager, *nucleair geneeskundige*
Dr. Piet Jager is allround nucleair geneeskundige in Isala, de Saxenburgh groep en de Treant Zorggroep. Hij heeft een specifieke interesse in de nucleaire cardiologie en oncologie en klinisch georiënteerde research.

S. (Sandra) Heskamp, *radiochemicus*
Dr. Sandra Heskamp is als assistent professor verbonden aan de nucleaire geneeskunde onderzoeks groep van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het Radboudumc. Daar ontwikkelt zij nieuwe tracers op het gebied van diagnostiek en therapie van kanker.

S. Heskamp

SPECIALE EDITIE

H. van der Lugt

H. (Hermen) van der Lugt, *natuurkundige*
Dr. Hermen van der Lugt is sinds de oprichting van de stichting Voorbereiding Pallas, de CEO van de stichting en aanspreekpunt voor het Pallas-project.

L.P. Roobol

L.P. (Lars) Roobol, *natuurkundige en stralingsdeskundige*
Dr. Lars Roobol is afdelingshoofd binnen het centrum Veiligheid van het RIVM en overziet daar alle opdrachten die het RIVM voor overheden uitvoert op het gebied van radioactiviteit en straling.

G. Bormans

G. (Guy) Bormans,, *radiofarmaceut*
Prof. Dr. Bormans in hoogleraar Farmaceutische Wetenschappen aan de universiteit van Leuven en hoofd van het laboratorium Radiofarmaceutisch Onderzoek.

Zoals reeds gememoreerd in de editorial, is het afgelopen decennium voor de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca ontzettend productief gebleken. Van de nieuwe diagnostische tracers, is de toetreding van PSMA tot het arsenaal radiofarmaca het meest opmerkelijk te noemen. Dit blijkt wel uit de vertienvoudiging van het aantal artikelen dat in 2019 in PubMed is gepubliceerd ten opzichte van 2009 (589 items versus 60). De bestorming van de kliniek door PSMA is minstens zo opvallend. Was dit succes te verwachten aan het begin van de jaren 10? En kunnen wij in de nabije toekomst een radiofarmacon verwachten met een vergelijkbaar snelle opmars? En zoeken we die dan in de cardiologie (bijvoorbeeld ^{18}F-flurpiridaz), of juist in de hormoonreceptoren (^{89}Zr-trastuzumab)?

Tegelijkertijd neem het aantal indicaties voor gammacamera onderzoek af in Nederland. Desondanks blijft de vraag naar Technetium wereldwijd toenemen: in het meest recente rapport van de Nuclear Energy Agency (NEA) uit 2018 wordt een verdere groei van 4,4% in Technetiumproducten beschreven (1). De weekconsumptie komt uit op 347.800 GBq (!)Technetium. In het rapport worden de moeilijkheden om aan deze vraag te blijven voldoen onder de aandacht gebracht. Het ons welbekende Pallas-project is natuurlijk van eminent belang, maar ook alternatieve oplossingen als het RadioGenix systeem van NorthStar, een 'on site' systeem voor de productie van Technetium met niet uranium-verrijkt Molybdeen (2). Maar is dit voldoende? Of dreigt er een wereldwijd tekort aan Technetiumproducten?

Een derde punt van aandacht is de status van de therapeutische tracers. Met de introductie van Radium in de afgelopen jaren lijkt er een nieuwe fase van de behandeling van botmetastasen aangebroken. In aansluiting hierop wordt er thans volop onderzoek gedaan met (PSMA-)tracers op basis van Lutetium en Actinium. Zijn er nog andere ontwikkelingen op dit gebied?

Het blijft altijd lastig de toekomst te voorspellen. En op de loop van gebeurtenissen heeft niemand vat. Maar toch zouden we graag willen weten wat we in grote lijnen kunnen verwachten. Daarom hebben wij een panel van professionals uit het werkveld gevraagd naar hún voorspellingen en de radiofarmaca die de jaren 20 kleur zullen geven. We beloven dat we er in 2029 niet op terug zullen komen.

Welke bedreigingen zijn er voor de productie en beschikbaarheid van medische tracers de komende jaren?

Oyen: Een groot risico voor de productie van reactor-isotopen is de onverwachte uitval van reactoren, waardoor een relatieve schaarste kan ontstaan. De onzekerheid zit in de realisatie van enkele nieuwe reactor initiatieven. De Franse research-reactor Jules Horowitz en de Pallas-reactor lijken de goede kant op te gaan, hiermee is de productie redelijk veilig. De vraag is of de huidige mondiale solidariteit op den duur houdbaar is, m.a.w. zullen nationale belangen prevaleren boven het delen van de gevolgen van schaarste.
Een andere belangrijke onzekerheid heeft te maken met de processing; verschillende fabrikanten, veel verschillende belangen en veel regelgeving maken het onzeker of er voldoende processing-capaciteit de komende beschikbaar blijft. Ook fabrikanten die een monopolie positie proberen te vergaren, met prijsstijgingen ten gevolg, zijn een mogelijke bedreiging voor beheersing van kosten en beschikbaarheid van tracers.
Verder probeert de VS de komende jaren zelfvoorzienend te worden wat betreft de productie van medische radionucliden; middels nieuwe reactoren en versneller initiatieven. Onzeker is wat dit betekent voor wereldmarkt.
T.a.v. de nieuwe versneller initiatieven (zoals Light House) is nog veel onzekerheid of deze technieken met voldoende volume en betrouwbaarheid kunnen gaan produceren tegen een concurrerende prijs.

Boellaard: Als eerste zal het een uitdaging *zijn om voldoende* geschoold personeel zoals radiochemici, gespecialiseerde apothekers, chemisch analisten

Figuur 1. Wereldwijde reactor-capaciteit van Molybdeen (^{99}Mo), de stof waaruit Technetium (^{99m}Tc) gewonnen wordt. (4).

beschikbaar te behouden.
Een tweede bedreiging is de toenemende wetgeving en regels welke de innovatie en het beschikbaar maken van tracers voor niet-producerende sites kunnen remmen. Wat betreft de toenemende regelgeving denk ik dan onder andere aan marketing authorisation, de GMP-eisen aan de productie-faciliteiten, en de strengere handhaving van de IGJ daarop. Deze strengere regels komen deels vanuit Europa met de beste intenties. Ook de MDR kan worden gezien als remmende factor (bijvoorbeeld op beschikbaarheid van generatoren en toedieningsapparatuur). De stappen van proefdieren naar first-in-man naar de patiënt is en blijft een uitdaging, gevaar is dat er in tracers voor kleinere patiëntengroepen door firma's minder wordt geïnvesteerd.

Jager: Met stip op nummer één: de steeds stijgende kosten. De meeste PET (Positron Emission Tomography) en nucleaire scans staan te boek als vrij duur, en hoewel er misschien enige misperceptie bestaat, zijn de kosten ook vaak significant hoger dan alternatieve methoden. Verder kan door het verlies van deskundigheid, de afname van de kennis en interesse van nieuwe nucleair opgeleide professionals (mede door de fusie met radiologie), de markt verder afnemen. Er blijven dan alleen een paar 'blockbusters' bestaan.
Door deze factoren kan er een soort vicieuze cirkel ontstaan waarbij door minder gebruik de kosten van sommige tracermethoden nog verder toenemen waardoor het gebruikt verder afneemt. Dit leidt tot het van de markt halen van sommige kits en tracers.
Als farmaceutische bedrijven voor nieuwe scans en therapieën zeer hoge prijzen gaan vragen – wat de huidige trend is - levert dat grote problemen op. Qua therapie hebben veel clinici toch een voorkeur voor eenvoudiger niet-radioactieve methoden, en als deze dan ook nog goedkoper zijn verdwijnen de nucleaire varianten mogelijk weer snel (zie bijvoorbeeld Zevalin).
Daarnaast blijft de beschikbaarheid van radioisotopen in het algemeen een groot probleem.

Heskamp: Ik zie met name bedreigingen in een tekort aan bepaalde radionucliden waar in de toekomst steeds meer behoefte aan is, zoals alpha emitters voor radionuclide therapie. Er vindt momenteel veel onderzoek plaats naar nieuwe productie methoden voor deze radionucliden.

Van der Lugt: De productieketen van radionucliden die gebruikt worden in tracers is nog niet voldoende solide om de toekomstige vraag te ondersteunen. Een reden daarvoor is dat er een tekort is aan bepaalde grondstoffen, waaronder verrijkt ytterbium, de grondstof voor lutetium-177. Momenteel komt de grondstof, die nodig is voor lutetium, uit verouderde Calutrons in Rusland, die voor de toekomst niet genoeg kunnen leveren.
Een tweede reden is dat de bestraling van de benodigde grondstoffen die gebruikt worden in tracers wordt gedaan in slechts een handvol onderzoeksreactoren, waaronder de HFR (Nederland), BR2 (België), Maria (Polen), LVR15 (Tsjechië), FRM2 (Duitsland), Safari (Zuid-Afrika) en OPAL (Australië). De meeste van deze reactoren komen uit de jaren zestig en zijn aan vervanging toe. Naast PALLAS zijn er momenteel echter slechts enkele nieuwe reactorinitiatieven, zoals de JHR in Frankrijk, RA10 in Argentinië en Kijang in Zuid-Korea. Als laatst ziet PALLAS dat er verderop in de keten nog te weinig capaciteit is om de bestraalde radio-isotopen te verwerken tot radiochemicaliën.

Roobol: De vloot aan reactoren die medische radionucliden kunnen produceren is oud en dat maakt de leveringszekerheid van deze stoffen fragiel. Al bij uitval van één reactor kunnen er wereldwijd tekorten ontstaan. Die tekorten zullen zich het eerst en het meest duidelijk manifesteren bij de beschikbaarheid van molybdeen-99/technetium-99m. Dat komt door de relatieve korte halfwaardetijd (2,8 dagen) van molybdeen-99. De beschikbaarheid van een isotoop als iridium-192 is door zijn relatieve langere halfwaardetijd (~74 dagen) minder gevoelig voor onderbrekingen in de productie.
Vanuit het RIVM spreken we met verschillende isotopenproducenten, b.v. de FRM2-reactor in München, en met producenten in oprichting, zoals PALLAS, over markontwikkeling en productie capaciteit [3]. Voor een isotoop als lutetium-177 is de verwachte groei zo'n 5-7% per jaar, als dit doorzet zullen er binnen 10 jaar lutetium-177-tekorten kunnen ontstaan.
Voor de alfa-straler actinium-225 geldt dat de huidige geringe beschikbaarheid de ontwikkeling van alfa-therapie in de weg staat. Actinium wordt gewonnen uit het kernafval van oude, niet meer operationele, Thorium-kernreactoren. De Amerikanen en Russen hebben een voorraadje waaruit maximaal per jaar enkele honderden patiëntendosis gewonnen kunnen worden. Er wordt gewerkt aan alternatieve productiemethoden (o.a. bij TRIUMF, een versneller gebaseerde techniek, in Canada) maar het is nog niet bekend hoe succesvol deze initiatieven zullen zijn en hoe

Figuur 2. Zicht op de reactorkern in waterbad van de High Flux Reactor in Petten, incl. het blauwe licht van de Cherenkov-straling (bron PALLAS).

veel er in een jaar geproduceerd kan worden.
Tot slot, de zeer sterke prijsverhogingen in 2019 als van lutetium-octreotaat en germanium/gallium-(^{68}Ge/^{68}Ga) generatoren zijn een bron van zorg en dienen in de toekomst voorkomen te worden. Monopolie en regelgeving werken dit in de hand. Vaak wordt het argument van het terugverdienen van ontwikkelkosten gebruikt, maar voor Lutetium geldt dat eigenlijk niet. Prof. dr. Eric Krenning heeft in de jaren tachtig in Nederland Lutetium als medisch isotoop ontwikkelt. Jaren later heeft de farmaceutische industrie patenten en firma's opgekocht en volledige keten in handen gekregen. Door nu hoge prijzen te rekenen betalen we eigenlijk twee keer.

Bormans: De beschikbaarheid van molybdeen-99 (^{99}Mo) de komende jaren is nog niet verzekerd, met implicaties voor de beschikbaarheid van technetium-99m. In de VS en Canada wordt volop ingezet op de ontwikkeling van de productie van technetium-99m met behulp van cyclotron en lineaire versneller maar wellicht zal dit de kostprijs van technetium-99m verhogen. De snelheid en impact van de transitie van SPECT naar PET zal samenhangen met de beschikbaarheid en kostprijs van technetium-99m.
Voor therapeutische nucliden zie ik grote potentie in nieuwe alfa-stralers, als actinium-225, bismuth-213, lood-212 en astatine-211, in (pre)klinische studies hiermee worden inderdaad mooie preliminaire resultaten geboekt. Echter, een bottleneck voor een grootschalige toepassing van gerichte radionuclidetherapie zie ik wel in de beperkte hoeveelheden die op dit moment van deze radionucliden kunnen worden geproduceerd.
De regelgeving voor productie van radiofarmaca in België is nog net wat anders dan in Nederland. De strengere kwaliteitseisen voor productie van radiofarmaca in ziekenhuizen werd in Nederland al aangescherpt. Dit had als gevolg de introductie van de commerciële centrale radiofarmacie, die individuele doses van technetium-99m radiofarmaca aanbood aan verschillende diensten nucleaire geneeskunde die zelf geen radiofamaca meer bereiden. Afhankelijk van de implementatie van hogere kwaliteitsvereisten voor productie is dergelijke verschuiving in België ook mogelijk.

Welke belangrijke diagnostische tracers ziet u de komende jaren een impact maken?

Oyen: FAPI (^{68}Ga-FAPI, fibroblast-activated protein inhibitors) is een tracer met veel potentie; een mooie aanvulling op ^{18}F-FDG ([^{18}F] fluorodeoxyglucose). En FDG en PSMA (^{18}F-PSMA of ^{68}Ga-PSMA, prostaat specifiek membraan antigeen) om een nog breder spectrum aan tumoren te kunnen detecteren. FAPI zou FDG kunnen verdringen afhankelijk wat er uit de trials komt, maar het is met name een aanvulling.

Boellaard: FDG is nu een belangrijke tracer en dat blijft. De grote kracht van FDG is de hoge sensitiviteit, bij de specificiteit blijven soms twijfels hangen. PSMA is heel sensitief en specifiek, bovendien toepasbaar in een grote patiëntengroep, commercieel gezien dus interessant. Het is ook

Figuur 3. Productie locaties radionucliden in Nederland (4).

een tracer met therapeutische consequenties. Dat is bijvoorbeeld nog een nadeel van vroeg-diagnostische tracers in de neurologie waarvoor op dit moment nog geen effectieve therapeutica beschikbaar zijn.
Verder denk ik aan specifieke receptor tracers, zoals FES (^{18}F-Fluoroestradiol) voor mamma carcinoom diagnose, die heel specifiek ingrijpen op hormoonreceptoren (oestrogeen). Deze tracers hebben mogelijk wel directe therapeutische consequenties.
Ook kunnen enkele gelabelde medicijnen (^{18}F en ^{89}Zr) een impact gaan maken; we zien steeds meer succesvolle antilichamen op de markt komen, de immuno-oncologie. Antilichamen die de rem op de werking van het eigen immuunsysteem op kankercellen kunnen opheffen. Alle grote firma's hebben grote studies lopen op dit gebied (b.v. ^{89}Zr-antibody studies). Deze labellingen zijn ook erg van belang voor medicijnontwikkeling en zijn mogelijk een extra stimulans voor ons vakgebied.

Jager: PSMA is momenteel snel aan het toenemen, omdat het in een duidelijke klinische behoefte voorziet, die ook op grote schaal zich voordoet. In het kielzog daarvan wellicht ook therapeutische toepassing van ^{177}Lu of alfa gelabelde analoga voor therapie, maar hier zijn er zorgen dat de industrie de prijs zeer hoog gaat maken, of dat er toch teveel nadelen aan de methode kleven. Cardio perfusietracers, mits goed geprijsd, zoals hopelijk ^{18}F-flurpiridaz. Ook rubidium en ammonia en eventueel water uit kleine cyclotrons. Er is een trend naar cardioPET bezig.
Verder weet ik het niet zo goed, FDG kan nog wel wat verder groeien. Veel andere tracer toepassingen vervullen geen duidelijke klinische lacune. Academische 'lacunetracers', met bijvoorbeeld zirconium-89 gelabeld, kunnen zomaar opeens doorbreken als er een eenvoudige klinische vraag mee opgelost wordt. Maar dat lijkt nu niet direct het geval. Het verleden leert dat vooral eenvoudige oplossingen voor veelvoorkomende klinische problemen snel kunnen groeien. Veel 'academische' tracers voldoen daar niet aan, hoe interessant ook. Als dit soort stoffen niet binnen een paar jaar 'doorbreken' wordt het m.i. nooit wat.

Heskamp: Ik denk dat er een aantal grote ontwikkelingen gaande zijn die echt impact kunnen hebben. Op het gebied van diagnostische tracers zal dit name plaatsvinden binnen de immuno-oncologie. Er is een grote vraag naar goede biomarkers die respons op immunotherapie kunnen voorspellen of radiotracers die gebruikt kunnen worden voor vroege respons monitoring tijdens immunotherapie. Er zijn verschillende tracers die hier een rol in kunnen gaan spelen. Bijvoorbeeld aan de zirconium-89 gelabelde immune checkpoint inhibitors die op dit moment in studie verband veel gebruikt worden in het Radboudumc, UMC Groningen en VUMC. Deze worden met name gebruikt voor start van de behandeling om de targeting van deze drugs naar tumoren en

normaal weefsel te bestuderen. Daarnaast zullen radiotracers ontwikkeld worden om de effecten van immunotherapie te monitoren. Dit zijn bijvoorbeeld radiogelabeld IL-2 of anti-CD8 nanobodies die gebruikt kunnen worden om de infiltratie van immuuncellen in de tumor te volgen.
Verder verwacht ik dat de toepassing van gallium-68-PSMA en fluor-18-PSMA verder toe zal nemen. Een ander small molecule wat waarschijnlijk in de toekomst vaker gebruikt zal worden is FAPI. FAPI is gericht tegen stroma cellen in de tumor, die mogelijk een remming van het afweersysteem veroorzaken.

Van der Lugt: Technetium-99m is tot nu toe de belangrijkste isotoop die gebruikt wordt voor diagnose. Deze isotoop wordt gebruikt bij verschillende tracers voor SPECT-scans van hart- en vaatziekten en verschillende tumoren. Wereldwijd zijn er circa 40 miljoen verrichtingen per jaar met deze reactorisotoop. De isotoop fluor-18 wordt ook veel gebruikt. Deze isotoop wordt geproduceerd in cyclotrons en heeft omstreeks 5 miljoen verrichtingen per jaar. Buiten technetium-99m en fluor-18 zijn er nog zo'n 2,5 miljoen verrichtingen met andere reactor- en cyclotronisotopen. Sterk in opkomst is gallium-68. Dit is een cyclotronisotoop die wordt geproduceerd in generatoren van fabrikanten als IRE Elit (Instituut voor Radio-elementen, Fleurus, België) en Eckert & Ziegler. Gallium heeft als voordeel dat het eenzelfde chemie heeft als lutetium-177, waardoor het geschikt is voor theranostische behandelingen. Tijdens een theranostische behandeling krijgt de patiënt eerst een tracer met gallium, waarna in een PET-scan gekeken wordt waar de tumor zit en hoe goed de tracer zich eraan hecht. Vervolgens wordt de patiënt geïnjecteerd met een tracer waaraan lutetium vast zit, die de tumor kan bestralen. Daarbij bestaat de mogelijkheid om het proces tijdens de behandeling te monitoren.

Roobol: Onze kennis ten aanzien van toekomstige diagnostische en therapeutische tracers is gebaseerd op onze marktanalyses, gesprekken met reactorinstituten en contacten met de medische wereld. Zo doet het RIVM, in opdracht van de overheid, regelmatig enquêtes om de stralingsdosis voor patiënten te monitoren. Op basis van deze bronnen krijgen wij een beeld van de toekomstige behoefte en beschikbaarheid. Voor diagnostische tracers lijkt galllium-68-FAPI zeer veelbelovend en kan een impact maken in de komende jaren.

Bormans: Je kunt impact bekijken als de impact voor een individuele patiënt of voor de grootte van

Figuur 4. Bediening van een hotcell in Petten t.b.v. productie van verschillende radionucliden (bron PALLAS).

de groep patiënten waarvoor de tracer impact heeft. Bijvoorbeeld FDG maakt zo'n impact omdat het generiek toepasbaar is op een grote groep patiënten. Hoe selectiever de tracer, bijvoorbeeld eentje die een heel specifiek dopamine receptor als target heeft, vaak hoe kleiner de groep patiënten voor wie dit een impact maakt. Dat maakt heel selectieve tracers weer commercieel minder interessant zijn.
PSMA is een tracer geschikt voor een grote groep patiënten en de opkomst van PSMA-PET is nu in volle gang. En de volgende tracer die dit gaat doen kan heel goed FAPI zijn.
Het succes van diagnostische tracers voor immuno-PET hangt nauw samen met nieuwe immunotherapie. En omdat kanker in de toekomst steeds meer een chronische ziekte wordt moeten we ook oog houden voor de stralingsdosis voor de patiënt. Patiënten zullen langer leven, en daarom kan het risico op secundaire kankers niet worden genegeerd. Kortlevende isotopen zijn beter voor de stralingsbelasting van de patiënt.
Antilichamen hebben een lange plasma halveringstijd en worden daarom gemerkt met langlevende PET-nucliden als zirconium-89 en jodium-124. Door hun langere halveringstijd veroorzaken deze echter een relatief hoge stralingsdosis. Het is mogelijk dat Total Body PET hierin ook een rol gaat spelen, maar het is afwachten of deze zeer gevoelige maar erg dure scanners een academische activiteit blijven of dat deze breed zullen worden ingezet in de dagelijkse praktijk. Een alternatief voor immunoPET is het gebruik van antilichaam analogen met kortere plasma halveringstijd zoals nanobodies of affybodies of het gebruik van pre-targeting strategieën.

Welke belangrijke therapeutische tracers ziet u de komende jaren een impact maken?

Oyen: ^{177}Lu-PSMA en ^{177}Lu-FAPI, beide hebben een groot indicatiegebied. Enigszins afhankelijk wat er uit bijvoorbeeld de Vision -studie (fase 3 studie ^{177}Lu-PSMA) komt, maar als deze studie echt positief is, dan kan dit een grote impact gaan maken op de nucleaire geneeskunde en een enorme groeimarkt. We zullen dan meer echte nucleair geneeskundigen nodig hebben om deze ontwikkeling te ondersteunen.

Boellaard: Wat voor de diagnostische tracers geldt, geldt ook voor de therapeutische tracers; een belangrijke ontwikkeling voor de toekomst zijn de gelabelde medicijnen. Verder zijn PSMA en FES, in combinatie met therapie selectie, in potentie "blockbusters" vanwege hun toepasbaarheid in grote patiënten groepen. Van de ^{89}Zr anitlichamen, mini-bodies en nanobodies verwacht ik ook veel.

Jager: ^{177}Lu-PSMA, maar dit zal ook weer sterk van de prijs afhangen. De ervaring leert dat veel therapeutische tracers het niet halen door rompslomp en perceptie van "lastig en ingewikkeld" bij oncologen. Zie Zevalin, misschien ook Radium.

Heskamp: Ik verwacht dat hier met name een groei in radionuclide therapie met alpha emitters. Dit is een behandeling die momenteel preklinisch sterk in ontwikkeling is en klinisch nog slechts in enkele centra toegepast wordt. Een belangrijke uitdaging hier is de balans tussen effectiviteit en toxiciteit. Binnen Nederland wordt momenteel veel onderzoek gedaan om dit te verbeteren. Een van de eerste klinische toepassingen zal waarschijnlijk de combinatie van actinium-225 met liganden gericht tegen PSMA of somatostatine receptoren. Daarnaast wordt er ook veel onderzoek gedaan naar andere alpha-emitters zoals lood-212.

Van der Lugt: Afgezien van directe bestraling worden traditioneel gezien twee nucleaire therapieën het meest toegepast. Dat zijn interne (isotoop jodium-125-zaadjes) en externe (isotoop iridium-192) brachytherapie tegen prostaatkanker, en radioactieve jodiumtherapie met jodium-131 tegen schildklierziektes. Ook in opkomst zijn radioembolisatie met yttrium-90-bolletjes of met holmium-166–bolletjes een therapie ontwikkeld door Quirem uit Nederland. En daarnaast zijn 'targeted therapies' in opkomst. Bij de laatste worden isotopen aan tracers gekoppeld, die tumoren in het hele lichaam opsporen. Voorbeelden hiervan zijn Xofigo van Bayer voor pijnbestrijding bij uitgezaaide prostaatkanker in botten en het recent gelanceerde Lutathera, op basis van lutetium-177 , tegen neuro-endocriene tumoren.

In de nabije toekomst wordt een sterke groei verwacht in nucleaire medicijnen op basis van de isotoop lutetium-177. Rond de tien medicijnen met deze isotoop zijn in ontwikkeling en kunnen in de komende vijf jaar beschikbaar komen. Deze medicijnen kunnen onder andere worden ingezet bij prostaatkanker, alvleesklierkanker, nierkanker en andere tumoren. Op langere termijn, na 2025, komt een nieuwe generatie medicijnen op de markt op basis van alfa-isotopen, zoals actinium-225 en lood-212.

Roobol: Ik hoop dat alfatherapie in de komende jaren verder ontwikkeld zal worden. Vooral ^{225}Ac-PSMA lijkt zeer veelbelovend.

Figuur 5. Periodiek systeem van radio-isotopen gebruikt in de nucleaire geneeskunde.

Ook de nog niet zo lang geleden toegelaten therapieën met yttrium-90 en holmium-166 spheres (radio-embolisatie) zullen ook naar verwachting in belangrijkheid toenemen.

Bormans: Xofigo heeft de weg geplaveid voor alfa radionuclidetherapie. Doelgericht radionuclide therapie (targeted therapy) gemerkt met alfa, beta of auger electron emitters volgen snel op diagnostische tracers die een impact maken. Voor therapie is een snelle klaring uit het lichaam en hoge en selectieve retentie in tumorweefsel belangrijk. PSMA en somatostatine gerichte therapie studies zijn volop aan de gang en FAPI en CXCR4 zijn mogelijk ook een goede doelwit waarvoor geschikte vectormoleculen voorhanden zijn. Immuun gerichte radionuclidetherapie wordt ook volop geëxploreerd. Uitdagingen voor de volledige uitrol van doelgerichte radionuclidetherapie zijn er wel in de vorm van logistieke complexiteit. Met name voorzorgen en capaciteit daarvan voor het behandelen met zonodig tijdelijke isolatie van patiënten in verband met risico's voor bestraling en contaminatie.

Welke belangrijke theranostica ziet u de komende jaren een impact maken?

Oyen: Ik verwijs graag naar mijn antwoorden bij de twee eerdere vragen.

Boellaard: Veel potentie zie ik ook in ^{18}F-PSMA tracers voor imaging en dosimetrie en ^{177}Lu-PSMA voor therapie, maar dan niet in tracer dosering; de toekomst zal leren of deze combinatie en therapieën van bv derde lijns naar tweede of zelfs eerste lijns behandelkeuze zal opschuiven.

Jager: Zeer lastig te voorspellen, ik denk aan PSMA achtige stoffen, met actinium-225 of andere alfa labels. Mogelijk FAPI als er een duidelijke indicatie voor komt, maar dat is nu nog niet te zeggen.

Heskamp: Imaging biomarkers die respons op immunotherapie voorspellen, zowel voor start van behandeling of vroeg na start van behandeling.
Verder denk ik dat pre-treatment dosimetrie een steeds belangrijke rol gaat spelen. Ik verwacht dat radionuclide therapie, bijvoorbeeld met PSMA liganden in een steeds vroeger stadium van ziekte ingezet zal worden. Dus ook de (lange termijn) toxiciteit gaat dan steeds meer een rol spelen en goede pre-treatment dosimetrie is dan essentieel om de behandeling effectief en veilig in te zetten. Hetzelfde geldt voor therapie met alpha particles.

Van der Lugt: Momenteel wordt het meeste onderzoek gedaan naar theranostica met gallium-68 als diagnostische isotoop en lutetium-177 als therapeutische isotoop. Actinium-225 wordt vaak ingezet als derde isotoop, voor de nabehandeling met alfastraling, om de laatste restanten van tumoren en uitzaaiingen weg te werken. Op termijn kan Terbium populair worden, omdat dat element verschillende isotopen heeft met gamma-, beta-, augerbeta- en alfastralers.

Roobol: De theranostische combinatie van ^{68}Ga en ^{177}Lu zal naar mijn mening de boventoon voeren in de komende jaren.

Bormans: Mijn antwoord hierop is eigenlijk al gegeven bij de tweede en derde vraag: PSMA, octreotiden, FAPI, CXCR4 en immuun gerichte radionuclide therapie. Een interessante ontwikkeling hierbij zijn de nanobodies die gekenmerkt worden door een korte plasmahalveringstijd maar toch gekenmerkt worden door een hoge affiniteit en selectiviteit. Aan de Vrije Universiteit Brussel is men bezig met de ontwikkeling van een nanobody-platform waarbij het nanobody gericht kan worden op uiteenlopende tumor geassocieerde doelwitten.

Als je kijkt naar huidige verdeling van tracers over de verschillende toepassingsgebieden (figuur 6), hoe zal deze verdeling veranderd zijn over 10 jaar?

Oyen: Onderstaande getallen zijn globaal. Die getallen zeggen niet zo veel. Er zullen steeds grotere regionale verschillen ontstaan tussen mature, developing en low-income economies, deze laatste zullen de wave van theranostics domweg niet kunnen betalen. Voor de ontwikkelde markt gelden denk ik de volgende ontwikkelingen:
De oncologie zal zeer sterk groeien (50-60%); door o.a. de eerder genoemde diagnostica (FAPI) en Therapeutica (^{177}Lu).
Cardiologie zal afnemen (10-15%), dit wordt veroorzaakt door de concurrentie met andere imaging modaliteiten als MRI en CT. De transitie van SPECT naar PET en de nieuwe mogelijkheden daar zal deze ontwikkeling enigszins compenseren.
Eventuele groei (5-10%) van de neurologie zal afhankelijk zijn van het op de markt komen van werkzame (niet-nucleaire) therapeutica bij dementie. Er lopen een aantal grote trials voor Alzheimer medicatie en afhankelijk van wat hieruit komt kan deze toepassing groeien. Als een echt goed werkend medicijn ontwikkelt wordt zal de groei groot zijn, met een full time gevulde PET/MRI in menig centrum. PET zal een grote rol kunnen spelen als "gatekeeper" om vooraf te bepalen bij welke patiënten een effect van de behandeling verwacht kan worden. Bij minder gunstige resultaten van behandelingen kan de groei van deze indicatie kleiner zijn.
Voor schildklierbehandelingen met Jodium (^{131}I) verwacht ik een lichte afname. Het is een relatief kleine en stabiele toepassing. Maar er zijn initiatieven om te onderzoeken of het wat minder kan, de vraag is of het wel zo effectief is.
Lymfomen blijven stabiel, een groei ligt niet echt voor de hand. Mogelijk is er zelfs deels een verschuiving naar whole-body MRI (5-10%).
Ook de conventionele diagnostische nucleaire geneeskunde zal stabiel blijven of iets verder krimpen (5%). Nierscans, botscans, sentinel node procedures zullen wel blijven, en de grote krimp heeft al plaatsgevonden.

Figuur 6. Globale omzet van radionucliden per toepassingsgebied.

Boellaard: Voor PET/CT studies bij lymfoompatiënten verwacht ik een toename. Dit wordt gestimuleerd door de verdere ontwikkeling van vroegtijdige respons en respons monitoring met interim PET scans, ondersteund door nieuwe tracers, biomarkers en

Figuur 7. Patiënt in PET-scanner (Bron PALLAS).

Figuur 8. Bedieningsruimte van PET-scanner (bron PALLAS).

gevalideerde interpretatie criteria, zoals de vijfpunts Deauville-criteria. De toename van PET/CT in de oncologie zal ook worden gestimuleerd door nieuwe zeer gevoelige PET systemen met langere axiale field of view en verbeterde Time-of-Flight.
Ook voor neurologie verwacht ik een bescheiden groei (bijvoorbeeld van 10% naar 20%). Er zijn vele interessante tracers in ontwikkeling die de differentiaal diagnostiek van dementie kunnen verbeteren. Zelfs zonder de beschikbaarheid van effectieve therapeutica kan deze informatie voor patiënten erg waardevol zijn. Er wordt immers meer inzicht in ziekteverloop gegeven, mensen kunnen hun leven aan de hand daarvan toch anders gaan plannen en inrichten. Onzekerheid over de mate van impact hangt erg van af van beschikbaarheid van therapeutica en of er een vergoeding voor komt.
Ten aanzien van de cardiologie verwacht ik wellicht niet in absolute zin, maar wel in relatieve zin een afname. Dit komt met name omdat ik verwacht dat oncologie en neurologie sterker zullen toenemen. Wel zal er sprake zijn van transitie zijn van SPECT naar PET. Een andere factor is dat er voor een deel substitutie door MRI zal plaatsvinden.
Wel verwacht ik dat de totale productie van nucleaire geneeskunde zal toenemen. Niet over 5 jaar met 25%, maar het aantal PET verrichtingen zal toenemen, onder andere door technische verbeteringen van de PET/CT systemen.

Jager: Erg moeilijke vraag. Dingen veranderen langzamer dan je altijd denkt. Aan de andere kant als er iets eenvoudigs komt dat makkelijk toepasbaar is en een duidelijke klinische vraag helpt oplossen kan het snel gaan. Zie bijvoorbeeld PSMA en vroeger sentinel node. Dit gezegd hebbende, ik verwacht voor FDG nog een lichte groei, voor botscan tracers een lichte afname. Wat betreft renografie, longperfusiescintigrafie en DMSA een lichte afname maar het blijven nuttige methoden Ook de Sentinel node-onderzoeken zullen stabiel blijven. Cardio SPECT duidelijke afname, ten gunste van CT (kalkscore en coronair CT angiografie) maar ook ten gunste van cardioPET.
Misschien dat natriumfluoride doorbreekt (een PET-tracer voor beeldvorming van het skelet, red.) , maar zal van de kosten afhangen. Gallium (68Ga) tracers worden uit de markt geprijsd door de waanzinnige kostenstijgingen. Neurotracers breken nauwelijks door, dit door afwezigheid van veel therapeutische consequenties, maar kan veranderen

Heskamp: Moeilijk vraag, ik overzie het hele klinische veld daarvoor niet goed genoeg. Ik denk dat oncologie heel groot zal blijven om de redenen die ik hierboven heb genoemd.

Van der Lugt: Tracers vallen niet onder het specialisme van PALLAS, maar gezien de activiteiten bij grote farmaceutische bedrijven zal er een medicijn tegen prostaatkanker op de markt komen met naar verwachting een zeer brede toepassing. Overigens zijn niet alle in ontwikkeling zijnde medicijnen gericht tegen kanker. Voor gewrichtsziekten kan wellicht Tin (117mSn) worden toegepast en tegen neurologische aandoeningen zoals Alzheimer zijn andere isotopen denkbaar.

Roobol: Ik hoop dat de segmenten "neurologie" en "oncologie" gegroeid zullen zijn.

Bormans: Omdat kankerpatiënten steeds meer chronische patiënten worden, zullen deze langer worden gevolgd met nucleaire diagnostiek. Ik verwacht dan ook een sterke groei in de oncologie. Ook de neurologische diagnostiek, als tau- en amyloid-imaging, kan booming worden, mits een goede therapie zijn intrede doet. Voor cardiologie zijn er mogelijke verschuivingen naar andere beelvormingstechnieken zoals MRI en echo. Het wordt interessant om te zien hoever de transitie van SPECT naar PET zal gaan. Dit zal voornamelijk door economische factoren (kostprijs, terugbetaling) gedreven worden.

Samenstelling interview door:
Jochen van Osch
Ben Bulten

j.a.c.van.osch@isala.nl
b.bulten@skbwinterswijk.nl ♦

Referenties

1. The supply of medical radio-isotopes, Nuclear Technology Development and Economics, NEA/SEN/HLGMR(2018)3; August 2018.
2. NorthStar Medicak Radioisotopes LLC, www.northstarnm.com
3. Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden. Uitbreiding op RIVM Rapporten 2017-0063 en 2018-0075 RIVM Briefrapport 2019-0101 L.P. Roobol | I.R. de Waard
4. Medische isotopen: Belang voor de wereld en kansen voor Nederland, Nucleair Nederland (2017).

Interview with Ignasi Carrió Gasset

Visualising the future of journals on nuclear medicine and molecular imaging

In 2018 the European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) reached an impact factor (IF) of 7.704 in the index of the Journal Citation Reports for 2017. Professor of Radiology and Nuclear Medicine at the Universitat Autònoma of Barcelona and former president of the European Association of Nuclear Medicine, Ignasi Carrió Gasset (Manresa, 1950), was Editor-in-Chief of the EJNMMI between 2004 and 2018. Under his editorship the EJNMMI became the top one in the field of dedicated diagnostic imaging journals. For the editorial board of the TvNG this is an important reason to invite professor Carrió Gasset for a conversation focussed on the future of dedicated nuclear medicine and molecular imaging journals. At the European Nuclear Medicine Association (EANM) congress celebrated in Barcelona in October 2019 professor Carrió Gasset was designated honorary member of the EANM.

When you were designated editor-in-chief of the EJNMMI in 2004 the printed, paper-based edition of medical journals was still the norm for publication. Concerning the EJNMMI in what way occurred the transformation to an electronic journal in the almost fifteen years of your editorship?

Changes took place pretty fast… From the side of the readers, electronic downloading was adopted as the standard way of reading science within a few years. For authors, electronic submission is obviously easier and faster, and was adopted from the very beginning. When we started electronic submission in 2004, the number of submissions immediately escalated to more than 1000 a year. The life of the editor is much easier with the online systems, I cannot imagine how editors could, in the past, deal with hundreds of manuscripts on paper… It is much easier to invite reviewers and keep track of the review process using an online system. The implementation of the online system was very welcome by all involved in the publication process, from submission and file management to the review and eventual re-review, to fast production of finally accepted papers.

Still a few of us love to have a printed issue on our desks, it is good to keep some sense of pertaining to a given scientific field or medical speciality, but real life in scientific publication is electronic and online.

Was the conversion from a printed edition to a predominantly electronic EJNMMI accompanied by an increase in the volume of submitted papers? How was the adaptation of the EJNMMI? More accepted or more rejected papers?

In 2003 the average number of submissions a year was 300, in 10 years it was 1300, now it is over 1600. Certainly electronic submission and processing of manuscripts through an efficient online system was key in this important increase in the number of papers submitted. There was of course a learning process, with progressive implementation of faster, safer and more efficient internal and external communication. Acceptance rate decreased with time, from approx. 50% of papers accepted to the current 20%. A high impact factor also requires a more selective and demanding process…

What are the principal causes of how to explain the advance of the EJNMMI in the field of dedicated imaging journals during the time you were editor-in-chief?
It is the role of the Editor and of the Editorial Board to identify the most interesting and valuable papers from the many submissions…
We started by implementing a rapid and balanced peer review process. Certainly, peer review has its limitations, but it remains the standard and more safe procedure to identify the papers that present novel investigations with a rigorous methodology and that bring conclusions that are relevant for the field and can impact clinical practice. The perception by the authors is important because it will bring more submissions, and then the authors will become reviewers, the visibility of the journal will increase and will result in more citations over time.

Did the irruption of hybrid systems like PET/CT, SPECT/CT and more recently PET/MRI play a role in the number of submitted papers to the EJNMMI? Or does the development of new radiotracers such as PSMA and others still remain the most important factor?
The proof of concept and demonstration of the clinical utility of new tracers such as PSMA played a primary role. Papers on hybrid systems have been highly cited too, in particular guideline papers on the clinical use of PET/CT.

With an increasing volume of publications the job of editor-in-chief is becoming almost a full-time function. Has the time arrived for professionalization of the charge?
I am totally convinced. At least for high rank journals the Editor must be professionally appointed. It is not now a matter of voluntarism, in the era of competition among scientific journals, the job of the Editor requires plenty of time. During my term I spent more than 2 hours a day working on the journal, and this includes Saturdays and Sundays without any holiday… Review and editorial decision cannot be delayed because the Editor is on leave…

Designation of professor Ignasi Carrió Gasset as honorary member of the EANM at the opening congress ceremony celebrated on 12 October 2019 in Barcelona. From left to right, Arturo Chiti (current editor-in-chief of the EJNMMI), Ignasi Carrió Gasset, Wim Oyen (EANM president) and Francesco Giammarile (EANM congress chair 2016-2019) (photo EANM).

In the Netherlands there is a process of convergence of nuclear medicine with radiology and a few years ago the training for both specialisms has been fused. Can we consider this a tendency all over Europe?
There are huge differences between countries in Europe….I personally believe that specialities with a strong focus on imaging have to share educational contents, but nuclear medicine is not only imaging and fusion with radiology may be detrimental in this regard.

In this hybrid era, is there a future for journals of nuclear medicine? Or is a fusion with radiological journals an inevitable process?
Well, if we look at the number of submissions and the respective impact factors, there is clearly a future… I would say that for imaging journals to survive they should stick to medicine, and have clinical meaning and relevance as well as include original research. The show of just beautiful images has a limited medical and scientific interest.

The hybrid technologies set currently the tone in many European countries. What is your advice for national journals like the Dutch Nuclear Medicine Journal (Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde)?
Hybrid imaging technologies are now standard, but it is not the technology that is relevant but what you do with it. Which diseases are investigated, what is the importance of the clinical dilemma addressed, what are the impacts on clinical practice and patient outcomes, and so on.

In your opinion, what are the specific topics of nuclear medicine that will have the highest publication impact in the years to come?
Articles that will bring proof of concept and will support clinical application of new tracers. Evidence papers that will bring prospective multicentre data that support current and future clinical applications facilitating the incorporation of nuclear medicine techniques into the large clinical guidelines.

How was it for you after you left as editor-in-chief of the EJNMMI? Did you encounter the famous "black hole" or did you embrace all kinds of new challenges instead?
I personally did not see any black hole, that does not mean that I do not miss the excitement of encountering new articles every day on my website, but it is time now for others to do the fighting…

Samenstelling interview door: Renato Valdés Olmos

r.a.valdes_olmos@lumc.nl ♦

Protonentherapie en multimodale beeldvorming

D. Vriens, MD, PhD[1,2] en prof. M. van Vulpen, PhD[2,3,4]
[1]*afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden*
[2]*HollandPTC, Delft*
[3]*afdeling Radiotherapie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden*
[4]*afdeling Radiotherapie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Wat is protonentherapie? Een stukje fysica en radiobiologie

Protonentherapie is, in tegenstelling tot de meeste vormen van conventionele radiotherapie, een behandeling met (geladen) *deeltjes* in plaats van elektromagnetische (Röntgen-) *straling*. Deze deeltjes worden in een versneller, zoals een cyclotron of een synchrotron, tot een bepaalde energie versneld, voordat ze als bundel de patiënt in worden geschoten. Afhankelijk van deze energie, bereiken ze een bepaalde diepte in het lichaam. Vlak voor deze maximale diepte wordt de maximale energie (dosis) afgegeven. Röntgenstraling wordt opgewekt door elektronen te versnellen in een lineaire versneller (LinAc) en ze op een trefplaat (target) te laten botsen. Een bundel fotonen dringt echter volledig door het lichaam heen en laat hierbij zijn dosis in het gehele traject achter, de piek-dosis net dieper dan de entree-plaats (figuur 1), met nog rest dosis bij de uittrede plaats.

Bij radiotherapie met fotonen (XRT) wordt de dosis in het om het behandel-doelvolume (PTV) heen gelegen gezonde weefsel geminimaliseerd door meerdere bundelrichtingen te gebruiken: op het overlappende volume van al de bundels is de dosis het hoogst, de dosis afgegeven aan het gezonde weefsel tussen entree-plaats en PTV en tussen PTV en uittreed-plaats wordt verdeeld over een grote hoeveelheid weefsel (figuur 2). Dit kan in de vorm van 3D conformele radiotherapie (3D-CRT) waarbij vanuit meerdere richtingen een aan de projectie van het doelvolume gecollimeerde bundel wordt gebruikt. Steeds vaker wordt echter gekozen voor geavanceerde technieken zoals intensiteit gemoduleerde XRT (IMRT), waarbij niet alleen de vorm van de bundel maar ook de intensiteit hiervan gemoduleerd wordt.

Tenslotte wordt met volumetrisch gemoduleerde boogtherapie (VMAT), conceptueel sterk vergelijkbaar met een CT-scan, een vorm- en intensiteitsgemoduleerde bundel roterend door de patiënt gestraald.

Bij therapie met geladen deeltjes zoals protonen en koolstofionen is dit doorstralen in de regel niet het geval (figuur 1). Snelle geladen deeltjes geven een beperkte dosis af wanneer ze weefsel

Figuur 1. Dosisafgifte versus doordringdiepte (bundel komt van links).
Verschil tussen 10 MeV fotonen (XRT, blauw) en 250 MeV protonen (PT, rood). Fotonen dringen door het gehele lichaam heen. De maximale dosis van een fotonenbundel wordt afgeven in het normale weefsel net onder de huid, dus vóór de tumor. Er is ook nog dosisafgifte achter de tumor. Protonen treden het lichaam niet uit. De dosisafgifte van één protonenbundel neemt sterk toe met het afremmen van deze deeltjes ('Bragg-piek'). Hierbij is de diepte van de maximale dosisafgifte dus afhankelijk is van de energie van de protonenbundel. Door meerdere protonenbundels van verschillende energieën te sommeren ontstaat een 'Spread-out Bragg-Piek' (SOBP, paars). Duidelijk is te zien dat de maximale dosisafgifte van een SOBP gelegen is in het gebied van de tumor, dat er vrijwel geen dosisafgifte is achter de tumor in tegenstelling tot fotonentherapie. Ook is de dosisafgifte vóór de tumor veel lager dan bij een fotonenbundel. In de gearceerde gebieden is er een voordeel voor protonen ten opzichte van fotonen.
PT: protonentherapie; PTV: planning target volume; SOBP: spread-out Bragg-piek; XRT: X-ray radiotherapie.

doorkruisen, voornamelijk door frequente, inelastische Coulomb-interacties met de elektronen in het materiaal dat ze penetreren. Hierdoor verliezen ze geleidelijk hun kinetische energie (snelheid). Ionen zoals protonen (H^+), alfa-deeltjes (He^{2+}), of nog zwaarder (koolstofionen) geven hun hoogste dosis af net voordat ze tot stilstand komen. Deze dieper gelegen piekdosis wordt de Bragg-piek genoemd, genoemd naar William Henry Bragg die dit in 1903 ontdekte. In het verlengde van dit traject, dus achter het doelwit, wordt geen dosis meer afgegeven, de deeltjes komen hier immers niet meer. Dit maakt in theorie meer richtingen van bestraling mogelijk, namelijk ook die bundels die gericht zijn op kritieke risico-organen (OAR) die maar een beperkte dosis mogen ontvangen. Bij protonentherapie (PT) worden hoofdzakelijk twee technieken gebruikt: passieve verstrooiing en pencilbeam scanning. Bij het eerste type wordt de bundel verbreed door deze te laten botsen op patiënt-specifiek materiaal (de 'verstrooier') dat tussen de bundel en de patiënt is geplaatst. Door multipele-Coulomb afstotende elastische interacties verbreedt de bundel zich: de koers van het positief geladen proton zal in nabijheid van een zware eveneens positief geladen atoomkern van het materiaal dat de protonen doorkruisen, veranderen. Deze techniek maakt het aanpassen van een behandeling moeilijk, omdat hiervoor de verstrooier moet worden aangepast. Daarnaast is de integrale dosis voor patiënten hoger door de neutronen strooistraling die ontstaat. Ten slotte worden de verstrooiers zelf radioactief tijdens de behandeling en moeten langdurig worden opgeslagen. Bij tweede techniek van pencilbeam scanning wordt de mono-energetische protonenbundel door magneten in lagen door de tumor heen gestuurd waarbij de energie van de bundel de uiteindelijke diepte van de Bragg-piek bepaalt. Hierdoor is intensiteit gemoduleerde PT (IMPT) mogelijk en is de dosisdistributie dus heel lokaal te variëren. Deze laatste techniek is in Nederland beschikbaar in alle drie de protonentherapiecentra.
Wanneer je precies weet hoe diep de protonen tot stilstand komen, is het dus mogelijk slechts met één of enkele bundelrichtingen een hoge dosis in het behandel-doelvolume te bereiken en een groot deel van het gezonde weefsel te sparen. Met andere woorden: met PT is de dosis voor het PTV gelijk te houden aan dat van XRT, maar de schade aan het omringende weefsel is verminderd omdat er preciezer en nauwkeuriger (conformeler) te bestralen is. De totale (integrale) dosis is bij PT lager dan zelf bij de meest geavanceerde vormen van conventionele radiotherapie (VMAT). Dit resulteert in een lagere kans op toxiciteit en een lagere kans op het ontwikkelen van secundaire tumoren.

Uit onderzoek blijkt dat de effectiviteit van 1 Gy protonen net wat meer is dan 1 Gy fotonen. De zogenaamde relatieve biologische effectiviteit (RBE) van PT blijkt in praktijk ongeveer 1.1 waar die 1.0 is voor fotonen. Dit wordt veroorzaakt door het hoger aantal ionisaties dat het per mm (LET, linear energy transfer) veroorzaakt in vergelijking met fotonen. Dit veroorzaakt andere types van beschadiging van bestanddelen van de bestraalde cellen, waardoor bijvoorbeeld dubbelstrengs-DNA-breuken vaker voorkomen. Dit type schade is moeilijk te herstellen. Dichter bij de Bragg-piek neemt het aantal ionisaties per mm fors toe, waardoor de RBE rondom het PTV waarschijnlijk hoger is dan 1.1: gunstig voor de tumorbehandeling, ongunstig voor het dicht bij het PTV gelegen gezonde weefsel.

Het is technisch erg uitdagend goed te voorspellen hoe de protonen hun energie afgeven aan het omringende weefsel en dus waar de protonen precies stoppen als je ze een bepaalde snelheid (energie) meegeeft. Weefseldichtheid, zoals gemeten op CT, is hier niet de enige factor in het bepalen van de *stopping power* (energie-afname per lengte-eenheid). Een CT-scan is namelijk een afspiegeling hoe polychromatische fotonen verzwakt worden door het weefsel waar ze doorheen gaan. Dit is hoofdzakelijk afhankelijk van het Comptoneffect, welke weer afhankelijk is van de *elektronendichtheid* van het materiaal. De stopping power van weefsels voor protonen is echter ook afhankelijk van het *effectieve atoomnummer* van het weefsel. Dit is niet te meten met een normale CT, maar wel te benaderen met dual-energy CT. In de praktijk wordt een conversietabel gebruikt om CT-getallen (Hounsfield Units, HU) om te zetten in effectieve stopping power. Hier zit een onnauwkeurigheid in, omdat weefsels met dezelfde HU niet dezelfde stopping power hoeven te hebben. De onzekerheid in protonendracht wordt nog verder vergroot, doordat een patiënt verandert tussen het moment van de plannings-CT, waarop het plan berekend is, en elke fractie van de bestraling. Zo kan een patiënt tijdens de behandeling afvallen, waardoor er minder onderhuids vetweefsel is, waardoor de Bragg-piek dieper komt te liggen dan gepland, bijvoorbeeld net in de kritieke structuur die je met PT wilde vermijden. Daarnaast kan een doorstraalde luchthoudende structuur (sinus, long, darm)

tijdens behandeling gevuld raken (mucostase, atelectase) waardoor juist de Bragg-piek centimeters vóór het PTV komt te liggen. Deze onzekerheden in protonendracht in combinatie met ook nog variaties in positionering van de patiënt, beweging (ademhaling, blaasvulling) en tumorkrimp, leiden ertoe dat het niet eenvoudig is om de dosis daar te krijgen waar je hem precies gepland hebt. Dit pleit voor regelmatige beeldvorming tijdens behandeling en eventuele planaanpassingen. Bij het berekenen van een bestralingsplan wordt rekening gehouden met deze onzekerheden in positionering, positie en stopping power, zogenaamde robuuste optimalisatie, wat er effectief toe leidt dat er meer wordt bestraald dan biologisch noodzakelijk is. Een deel van de hogere conformiteit van PT wordt hiermee tenietgedaan en daarmee ook de verwachte reductie in toxiciteit.

Rondom de individuele bestralingen bij PT, die net als de conventionele XRT uit tot wel 35, veelal dagelijkse fracties kunnen bestaan, wordt veelvuldig medische beeldvorming verricht om juist deze kleine veranderingen op te pakken en zo nodig hierop het bestralingsplan aan te passen, iets wat juist bij pencilbeam scanning PT goed mogelijk is. Anatomische beeldvorming en PT zijn dus nog sterker met elkaar verbonden dan bij XRT. Omdat bij normale fractioneringsschemas onnauwkeurigheden uitmiddelen, wordt deze *dosisplanning* steeds kritieker naarmate het aantal fracties afneemt zoals bij hypofractionering en stereotactische ablatieve lichaamsbestraling met maar drie tot vijf fracties.
Dosisverificatie van de werkelijke dosisafgifte is echter in tegenstelling tot XRT niet direct mogelijk, omdat alle protonen in het lichaam achter blijven. Het is wel mogelijk deze indirect af te leiden. Hiervoor zijn specifieke toepassingen van de nucleair geneeskundige apparatuur mogelijk wel voor geschikt.

Totstandkoming van protonentherapie in NL

PT biedt dus potentieel voordelen, met name in termen van het voorkómen van bijkomende schade zoals toxiciteit en het ontstaan van secundaire tumoren. Echter het is technisch erg uitdagend, heeft een grote faciliteit nodig en is daardoor, in vergelijking tot XRT, kostbaar. Dat zijn de voornaamste redenen waarom het lang duurde voordat PT gemeengoed werd.

In 1946 stelde de Harvard-natuurkundige Robert R. Wilson als eerste voor kanker te behandelen met protonen, maar de eerste (borstkanker) patiënt werd pas in 1954 behandeld in het Lawrence Berkley Laboratory. Sinds 1988 is deze vorm van behandeling goedgekeurd door de FDA en in 1991 opende de eerste PT-kliniek haar deuren. In 2006 werd het derde PT-centrum in de VS geopend in MD Anderson en in 2013 waren er 38 centra in de wereld, waarvan 10 in de VS. Op moment van schrijven zijn er 96 klinieken wereldwijd operationeel, zijn er 44 in aanbouw en zijn er 22 in planning. De oudste Europese kliniek is het in 1984 opgerichte Paul Scherrer Instituut in Zwitserland (bron: https://ptcog.ch). In vergelijking: sinds 1896 wordt al onderzoek gedaan naar het gebruik van fotonen bij het behandelen van kanker.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) maakte in 2009 bekend voorstander te zijn van een geleidelijke introductie van PT en hierbij te starten met die indicaties waarbij het bewezen voordeel van PT het grootst is. In het Signalement Protonenbestraling (Gezondheidsraad, 2009), werden de indicaties voor PT beschreven, werd een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat in ons land in aanmerking kan komen voor PT en werden ook aanbevelingen gedaan voor de introductie. Zorginstituut Nederland (ZIN), voorheen College voor Zorgverzekeringen (CVZ), bepaalde in 2010 en 2011 dat er een aantal indicaties wetenschappelijk en praktisch bewezen behoren tot het verzekerde pakket. In juli 2013 werd bekend gemaakt dat er maximaal vier vergunningen verleend zouden worden voor het opzetten van PT-faciliteiten in Nederland. Dit werden het GPTC van het UMC Groningen en het HollandPTC in Delft van consortiumgenoten Erasmus MC, LUMC en TU/Delft in december 2013. Wat later volgde APTC van het AUMC /NKI-AvL en het ZON-PTC van het MUMC+ in februari 2014. De faciliteiten in Groningen (2017), Delft (2017) en Maastricht (2018) zijn inmiddels gerealiseerd en begonnen met behandelen van patiënten. De komst van een Amsterdams protonentherapiecentrum is nog onzeker en het AUMC en NKI-AvL hebben zich inmiddels aangesloten bij het HollandPTC consortium in Delft. GPTC en ZON-PTC zijn toegevoegd aan grote radiotherapieafdelingen (respectievelijk UMCG en MUMC+'s MAASTRO kliniek). HollandPTC heeft echter gekozen voor een separate kliniek op de campus van de TU/Delft, gericht op samenwerking tussen kliniek en technische universiteit. Gezamenlijk mogen deze drie klinieken op dit moment 2,200 patiënten per jaar behandelen, zo'n 3% van alle patiënten die met bestraling worden behandeld.

Het Nederlandse (financierings)model

Het Zorginstituut Nederland onderscheidt in grote lijnen twee redenen om PT te verkiezen boven XRT. Dit zijn de zogenaamde standaard indicaties en de modelgebaseerde indicaties.

Bij de *standaardindicaties* is de meerwaarde van PT wetenschappelijk bewezen en is deze vorm van radiotherapie de eerste keus. Dit betreft de intra-oculaire tumoren (met name uveale melanomen), chordomen / chondrosarcomen van schedelbasis of paraspinaal, en pediatrische tumoren. Intra-oculaire tumoren en chordomen / chondrosarcomen zullen alleen in het HollandPTC worden behandeld. De Gezondheidsraad heeft in februari 2018 geadviseerd pediatrische tumoren alleen te behandelen wanneer de kliniek zich in een ziekenhuis bevindt, in verband met de veiligheid (o.a. anesthesie, beschikbaarheid intensive care, toediening chemotherapie). Dit betekent dat de behandelingen van kinderen alleen kan plaatsvinden in Groningen, Maastricht en, als deze alsnog in de toekomst gerealiseerd wordt, Amsterdam.

Zoals geschreven is PT ten minste even effectief in het doden van tumorcellen dan XRT, maar doordat de dosis nauwkeuriger af te geven is, worden minder bijwerkingen en secundaire tumoren verwacht. De omvang van dit voordeel is afhankelijk van hoe het doelgebied en OARs zich in geometrische relatie tot elkaar bevinden. Bij de *modelgebaseerde* indicaties moet er een verwacht *klinisch significant* voordeel zijn van PT ten opzichte van XRT voor de individuele patiënt. Hieronder vallen het laaggradige glioom, hoofd/hals-tumoren, het mammacarcinoom (bij jonge vrouwen), het niet-kleincellig longcarcinoom (stadium I-II) en het prostaatcarcinoom. Uitbreiding wordt onderzocht voor onder andere het meningioom, het blaascarcinoom, het oesofaguscarcinoom, het hepatocellulair carcinoom, het pancreascarcinoom, het lymfoom en gynaecologische maligniteiten. Om het verwachte klinische voordeel van PT ten opzichte van XRT te kunnen bepalen, wordt er voor elke individuele patiënt een bestralingsplan gemaakt met zowel XRT als PT (figuur 2). Hierbij wordt berekend wat de dosis wordt op de OARs. Op basis van het empirische S-vormige verband tussen fysische dosis (Gy) en biologische toxiciteit ("kans op toxiciteit") wordt de winst geboekt door de hogere precisie van PT op deze omliggende OARs vertaald in een verwachte winst in normaal-weefsel complicatierisico (ΔNTCP). Op het steile stuk van de S-curve kan besparen van een paar Gy een relatief groot effect hebben op het voorkómen van complicaties (figuur 3). Wanneer tijdens deze planvergelijking de winst voor de patiënt een voorafgaande drempel overschrijdt (bijvoorbeeld ≥10% reductie xerostomie graad ≥2, ≥5% reductie sondevoeding-afhankelijkheid, etc.) komt een patiënt in aanmerking voor PT. Van alle gemaakte planvergelijkingen bij hoofd-hals tumoren toont tot wel tweederde een verwacht voordeel voor PT. Voor deze modelgebaseerde indicaties, verreweg de patiënten die in Nederland behandeld gaan worden met PT (>95%), moeten dus betrouwbare biofysische modellen zijn, en een van hoofdthema's bij onderzoek van protonentherapie is dan ook het vaststellen van betrouwbare NTCP-modellen.

Waar staan we en waar willen we naar toe?

Klinische bewijsvoering voor superioriteit van PT is, behoudens voor de standaardindicaties, erg mager: de maximale bewijslast zijn patiënt-controle onderzoeken met matige referentiestandaarden (level III/IV-bewijs). Er zijn vrijwel geen gecontroleerde trials (gerandomiseerd of niet) uitgevoerd. Dit zullen grote, kostbare studies zijn met lange follow-up tijden: tegen de tijd dat het bewijs is er, is de techniek die gebruikt is mogelijk achterhaald. Kleinere gerandomiseerde cohorten zijn vaak negatief voor de primaire uitkomstmaat (aantoonbare dosisreductie). Het randomiseren voor patiënten waarvan erkend wordt dat zij waarschijnlijk een voordeel zullen hebben van PT ('positieve planvergelijkingen') lijkt ook niet eenvoudig: hoe patiënten (en hun radiotherapeuten) hiervoor te motiveren in een land dat modelgebaseerde indicatie heeft omarmt? Een dergelijke studieopzet brengt ook ethische bezwaren met zich mee: hoe is te verdedigen patiënten te randomiseren voor een techniek waarvan de fysische rationale sterk is en waarvan het alternatief, zelfs wanneer deze optimaal wordt ingezet, inferieur is: er moet voor randomisatie een gerede onzekerheid over de effectiviteit bestaan (klinische equipoise). Tenslotte valt op te merken dat vóór de introductie van nieuwe radiotherapeutische technieken vooralsnog nooit een RCT is uitgevoerd.

PT is kostbaar. Bouw en befrijfsvoering van een kliniek voor protonentherapie is een kostbare aangelegenheid. Zo kostte de bouw van het HollandPTC ruim 100 miljoen Euro. Door het relatief kleine aantal patiënten dat op dit moment behandeld kan worden

	Gemiddelde dosis & NTCP:	ΔNTCP
Contralaterale gl. parotis:	18.8 Gy	
Mondholte:	16.0 Gy	
Superior PCM:	60.9 Gy	
Inferior PCM:	28.8 Gy	
m. Cricofaryngeus:	24.0 Gy	
Xerostomie:	37.1 %	-8.6%
Dysfagie:	18.9 %	-11.1%
Σ xerostomie en dysfagie:		**-19.7%**
Sondevoeding:	6.8 %	-3.3%
Contralaterale gl. parotis:	25.7 Gy	
Mondholte:	37.0 Gy	
Superior PCM:	65.3 Gy	
Inferior PCM:	38.0 Gy	
m. Cricofaryngeus:	27.8 Gy	
Xerostomie:	45.7 %	+8.6%
Dysfagie:	30.0 %	+11.1%
Σ xerostomie en dysfagie:		**+19.7%**
Sondevoeding:	10.1 %	+3.3%

Figuur 2. Verschil dosisverdeling tussen protonen en fotonentherapie

Patiënt met T2N2M0 nasofarynxcarcinoom gepland voor chemoradiatie met 3-wekelijks cisplatina. Planvergelijking protonentherapie (intensiteitsgemoduleerde protonentherapie, IMPT) versus fotonentherapie (volumetrisch gemoduleerde boogtherapie, VMAT). Beide plannen bestaan uit de som van 35 fracties, 5 per week, 70 GyE op de gehele nasofarynx en pathologisch vergrote lymfeklieren beiderzijds, 54,25 GyE op nasofarynx en halsklieren II-IV bdz. Ingetekend zijn het electieve CTV (blauw), boost CTV (groen). Tevens zijn de relevante kritieke risico-organen (OARs) ingetekend (mondholte, slikspier (PCM), parotiden).
Uit de planvergelijking blijkt een voordeel voor protonentherapie op grond van een lager risico op dysfagie (drempel ≥-10%) en de som van dysfagie/xerostomie (drempel≥-15%). Het voordeel voor xerostomie (drempel≥-10%) en sondevoeding-afhankelijkheid (drempel≥-5%) haalt de drempel niet.
CTV: clinical target volume; GyE: Gray-equivalent, aangepast voor de hogere relatieve biologische effectiviteit van protonen versus fotonen; NTCP: normaal-weefsel complicatierisico.

Figuur 3. Kans op tumorcontrole (TCP) en normaal-weefsel complicatie (NTCP) versus PTV-dosis.

De biologische relatie tussen dosis en effect is S-vormig en verschillend voor de behandelingen van tumor (TCP, gestippeld oranje) en normaal weefsel (NTCP, doorgetrokken lijnen). Voor protonentherapie (PT, rood) is deze curve vaak gunstiger gelegen dan voor fotonentherapie (XRT, blauw).
Bij een bepaalde dosis, bv 70 Gy in dit voorbeeld, is de kans op tumorcontrole 90%, de kans op toxiciteit bij het gebruik van fotonen 22% en dat bij protonen 6%. Behandeling met protonen geeft in dit voorbeeld dus een ΔNTCP-voordeel van 16%. PT: protonentherapie; PTV: planning target volume; XRT: X-ray radiotherapie.

in deze klinieken, zijn de directe kosten van behandelingen met protonen ongeveer twee tot drie keer zo hoog als die van conventionele radiotherapie, hetgeen neerkomt op ongeveer €20.000 per patiënt. Dit bedrag is hoog, maar wanneer het in relatie wordt gesteld met systemische oncologische behandelingen (tot meer dan €50.000 per patiënt *per jaar*) en het volume van de te behandelen patiënten, is dit nog altijd relatief goedkoop voor een in opzet curatieve therapie. Of deze hogere kosten zich terugverdienen doordat er minder toxiciteit optreedt en minder secundaire tumoren ontstaan is een onderwerp van studie. Health Technology Assessment (HTA) is dan ook doorweven in het wetenschappelijk

klinisch onderzoek naar PT, en ook als opdracht meegegeven door de minister van VWS bij afgifte van de vergunningen voor bouw van deze klinieken. Het principe van de modelgebaseerde indicaties is hiervan een uitwerking: PT alleen voor hen waarbij de meeste winst in toxiciteit te verwachten is.

PT is technisch uitdagend. Veel wetenschappelijk onderzoek richt zich dan ook op therapieplanning: hoe krijgen we altijd de juiste dosis op de juiste plek. Onder planning wordt niet alleen verstaan hoe zo nauwkeurig mogelijk een bestralingsplan kan worden berekend (welke hoek, welke energie, hoeveel bundels) maar ook hoe de onnauwkeurigheid kan worden geminimaliseerd door het beter bepalen van de stopping power, het beter en reproduceerbaarder positioneren van patiënten en het omgaan met onzekerheden door tijdsafhankelijke variatie (ademhaling, darmgas, tumorkrimp, afvallen, etc.) bij patiënten. Een bijvoorbeeld hiervan is op een 'CT van de dag' snel te verifiëren of de verandering ten opzichte van de plannings-CT van consequenties is voor het plan van de dag. Hiervoor zijn in Delft twee in-room sliding CT-scanners beschikbaar, die een diagnostische CT kunnen maken met de patiënt in behandelpositie. Na het terugschuiven van de CT, wordt de behandeltafel met patiënt door een robotarm terug bewogen naar het focus van de gantry, waarna bestraling kan beginnen. Tijdens dit korte interval moet dus de CT gereconstrueerd worden, het behandelvolume en de OARs (automatisch) worden ingetekend en het plan opnieuw berekend, iets wat normaal wel zes uur kan duren.

Dosisafgifte door PT is niet direct meetbaar. Eerder werd geschreven dat de dosisafgifte van protonen in het lichaam niet *direct* te meten is, omdat deeltjes het lichaam, in tegenstelling tot fotonen, niet verlaten. *Indirect* is echter wel een indruk te krijgen van deze dosisverdeling. Protonen ondergaan namelijk interacties met de atomen in het weefsel. Zo zorgen interacties met de elektronenschil voor de ionisaties die leiden tot celschade. Wanneer het proton, boven een bepaalde drempelenergie nodig om tot de positieve atoomkern te komen, een niet-elastische interactie met deze atoomkern aangaat ('geabsorbeerd wordt'), ontstaan secundaire straling, waaronder prompt MeV-gamma *fotonen* door excitatie van de atoomkern of uit de kern gestoten *deeltjes* zoals protonen, neutronen, deuteronen, tritonen, etc. Het achtergebleven atoom kan een PET-isotoop geworden zijn, doordat een proton een of meerdere neutronen uit de atoomkern gestoten heeft. Ook ontstaan ultrageluidgolven omdat de afgifte van energie tot lokale opwarming leidt en tot micro-expansie. Tenslotte ontstaat Čerenkovstraling doordat geladen secundaire (elektronen, protonen) en tertiaire deeltjes (bijvoorbeeld positronen) sneller kunnen gaan dan de lichtsnelheid in het medium waar ze ontstaan. Čerenkovstraling bestaat uit fotonen deels in het visuele spectrum, maar overwegend ultraviolet, maar deze is door het beperkte doordringende vermogen klinisch waarschijnlijk onbruikbaar. De PDCA (*plan, do, check, act*) cyclus kan hiermee, door het (zo nodig) aanpassen van he originele bestralingsplan, gesloten worden. Radiobiologisch is nog veel onbekend. Het is ook een belangrijk onderwerp van studie en behelst vragen als: hoe verhoudt het type celschade zich bij PT ten opzichte van XRT (RBE), hoe speelt het schadeherstel systeem van het lichaam hierop in en kunnen we dat beïnvloeden, welke factoren verhogen de stralingsgevoeligheid van tumoren (hyperthermie, normoxie, systemische sensitisers) en hoe is het verschil van deze weefselgevoeligheid selectief te verhogen in de tumor of selectief te verlagen in het normale weefsel (alternatieve fractioneringsschemas, hogere dose-rates). Omdat de RBE van protonen afhankelijk is van waar op de Bragg-piek ze zich bevinden, is ook denkbaar dat hierbij rekening wordt gehouden bij planning (minder Gy waar de RBE hoger dan 1.1 is). Onderwerpen als tumorrespons, weefselrespons (toxiciteit) en stralingsgevoeligheid zijn onderwerpen waar moleculaire beeldvorming mogelijk een rol kan gaan spelen.

Medische beeldvorming en protonentherapie

De rol voor medische beeldvorming en PT overlapt grotendeels met die van de conventionele XRT.

Vóór indicatiestelling van radiotherapie

Allereerst wordt beeldvorming gebruikt voor het stadiëren van patiënten om vast te stellen of een patiënt in aanmerking komt voor radiotherapie. Hier spelen anatomische modaliteiten (CT, MRI) een grotere rol dan moleculaire beeldvorming (hoofdzakelijk fluordeoxyglucose (^{18}FDG)-PET/CT). Hoewel er nog steeds uitbreiding is van de indicatiestelling voor PET/CT, met name voor het vinden van een onbekende primaire (bijvoorbeeld bij cervicale lymfekliermetastasen van een plaveiselcelcarcinoom) en het uitsluiten van metastasen op afstand (of tweede primaire tumoren), is de rol nog altijd beperkt. Omdat PT een kostbare variant is van radiotherapie is het de verwachting dat deze vorm van whole-body stadiering wat vaker

wordt ingezet om futiele PT te voorkómen.

Ten behoeve van dosisplanning
Hoofdzakelijk op anatomische modaliteiten (CT, MRI) worden tumoren (GTV, Gross Tumour Volume) maar ook OARs gedelinieerd. Specifieke protocollen of sequenties (bijvoorbeeld DWI-MRI) kunnen hierbij helpen en het gebruikt van (voornamelijk) PET/CT met ^{18}FDG of prostaat-specifiek membraan antigeen (^{18}F-/^{68}Ga-PSMA) kan helpen bij het afgrenzen van deze doelvolumina omdat lymfeklieren door moleculaire beeldvorming soms bij of juist uit het GTV worden gelaten. Anatomische en functionele beeldvormingstechnieken zijn echter onvoldoende in staat om tumorextensie nauwkeurig genoeg af te grenzen. Daarom wordt het GTV vergroot tot een clinical target volume (CTV) om subklinische tumoruitbreiding (tumormarges, lymfeklieren 'at risk') mee te bestralen. Uiteindelijk wordt een te bestralen volume (PTV) bepaald, welke ook rekening houdt met anatomische (orgaanbeweging) en technische (stopping power, positionering patiënt) onzekerheden. PET/CT-verhoogt de reproduceerbaarheid van het deliniëren van dit GTV tussen verschillende operators en bevatten (biologische) prognostische informatie voor de verwachte locoregionale behandelrespons. Ook zijn er studies die laten zien dat ^{18}FDG-opname in gezonde weefsels (long, oesophagus, speekselklier) voorspellend is voor toxiciteit op deze weefsels (respectievelijk pneumonitis, oesofagitis en xerostomie) maar, interessant, ook voor tumorrespons. Als ^{18}FDG-PET/CT voor stadiëring beschikbaar is, wordt deze regelmatig gebruikt tijdens de planning. Het verrichten van ^{18}FDG-PET/CT voor alleen de planning is een *couleur locale*, gereserveerd voor bijvoorbeeld sommige gevallen van hoofd-hals tumoren. Mogelijk omdat de relatief hoge kosten de beperkte opbrengst niet rechtvaardigen.

Bepaalde radiobiologische mechanismen die van invloed zijn op de stralingsgevoeligheid van weefsel zijn meetbaar met PET. Zo is hypoxie meetbaar met tracers als fluormisonidazol (^{18}FMISO) en fluoroazomycin arabinoside (^{18}FAZA) en is de opname van fluorthymidine (^{18}FLT) een afspiegeling van thymidine-kinase-1 expressie en sterk gerelateerd aan proliferatie. Het vaststellen van straling-resistente tumoren of straling-resistente tumor-subvolumina bieden een mogelijkheid om behandeling hierop aan te passen. Dit is onderwerp van studie. Moeilijkheden hierbij zijn dat processen als hypoxie erg dynamisch blijken: het is een momentopname en kan sterk wisselen in mate maar soms ook locatie. Daarnaast is er geen eenduidige oplossing: voor een hypoxisch deel van een tumor kan wel een hogere dosis gepland worden, maar hoeveel meer moeten we geven om stralingsresistente te overwinnen en weegt deze winst wel op tegen de schade aan het gezonde weefsel? De effectiviteit van deeltjestherapie (met name koolstofion-therapie) blijkt veel minder afhankelijk te zijn van de hoeveelheid zuurstof dan fotonen: de oxygen enhancement ratio (OER) van MeV fotonen is 2-3, die van protonen is ~1.5 en die van koolstofionen ~1.0. Mogelijk dat de betere precisie en de lagere OER van PT effectief *dose painten* in de tumoren mogelijk te maken om zo de behandeling effectiever te maken zonder de toxiciteit te verhogen (biology-gestuurde radiotherapie).

Specifiek voor PT is er de rol van het inschatten van de stopping power. Hierbij wordt gebruik gemaakt van CT, maar zoals eerder beschreven is deze beperkt in zijn nauwkeurigheid. Dual-energy (spectrale) CT of, nog beter, foton-counting CT zijn in staat deze stopping power nauwkeuriger te bepalen, hetgeen uiteindelijk leidt tot preciezere PT-bestralingen met kleinere marges. Daarnaast kunnen deze vormen van CT ook gebruikt worden om uit een CT met contrast een natieve CT te berekenen, waardoor het aantal onderzoeken voor een patiënt mogelijk verminderd kan worden.

Tijdens (gefractioneerde) radiotherapie
Tijdens radiotherapie wordt medische beeldvorming vooral gebruikt om te controleren of de positionering van de patiënt juist is voordat een fractie wordt afgegeven (orthogonale Röntgenfoto's, cone-beam CT) maar ook of er interfractie veranderingen zijn aan de anatomie die bijstellen van het bestralingsplan vereisen ('adaptieve radiotherapie'). Zoals eerder benoemd kunnen juist bij PT kleine veranderingen in geometrie en stopping power grote effecten hebben op de precisie en dus effectiviteit (en toxiciteit) van een behandeling. Het is dan ook te verwachten dat frequenter CT-beeldvorming plaats zal vinden tijdens gefractioneerde PT dan bij conventionele radiotherapie. Met het concept van de 'CT van de dag', zal het aantal intekeningen van GTV en OARs fors toenemen. Dit is een arbeidsintensief proces waar *kunstmatige intelligentie* zeer waarschijnlijk een belangrijke rol gaat spelen. Idealiter vindt beeldvorming in behandelpositie plaats (in-room sliding CT-scanners) en wordt, zonder de patiënt te verplaatsen, gecontroleerd of de

'CT van de dag' aanleiding is het bestralingsplan aan te passen. MRI zou gebruikt kunnen worden om tijdens het afleveren van een fractie (intrafractie) orgaanbeweging te kunnen, en zo, analoog aan de MRI-LinAc voor conventionele radiotherapie, met geïntegreerde MR-protonentherapie, de bundel kunnen te sturen op beweging op de korte tijdschaal (zoals ademhaling).
Moleculaire beeldvorming tijdens radiotherapie (DW-MRI, DCE-MRI, ^{18}FDG-PET/CT) heeft prognostische waarde: wanneer vroeg tijdens de behandeling (al in de tweede week van vijf weken behandeling) duidelijk afname van diffusie-restrictie of metabole activiteit, dan wel toename in perfusie-parameters wordt gezien in het doelvolume, is dit een prognostisch gunstig voor locoregionale controle. Ook het bijsturen van het behandelplan aan de hand van veranderingen in biologie van een tumor, bijvoorbeeld door het dynamisch proces van hypoxie te vervolgen en daar het *boost volume* op aan te passen, is theoretisch mogelijk (biologie-gestuurde adaptieve radiotherapie, BiGART). De therapeutische implicaties hiervan zijn echter nog onvoldoende duidelijk: levert het winst op tijdens de behandeling? Kan bij een vroege respons gede-escaleerd worden of kan de follow-up van kortere duur of met een langer interval plaatsvinden?

Ondertussen verschuift de aandacht van tumor steeds meer naar gezond weefsel, omdat we zien dat veranderingen tijdens bestraling van gezond weefsel ook kunnen bijdragen aan het voorspellen van ernstige toxiciteit. Een voorbeeld hiervan is voorspellen van bestralings-pneumonitis in geval van onderliggende interstitiële longziekte met ^{18}FDG-PET/CT. Ook lopen er studies met specifieke MRI-sequenties en PSMA-PET/CT om xerostomie te voorspellen: er is steeds meer bewijs het niet zozeer uitmaakt hoeveel speekselklier een hoge dosis straling krijgt, maar vooral of de speekselklierstamcellen die zich rondom de grotere speekselkliergangen bevinden een toxische stralingsdosis krijgen.

Tenslotte, en specifiek voor PT, kan scintigrafie (en ultrageluid) gebruikt worden voor verificatie van protonendracht en dosisafgifte. Zoals eerder aangegeven ontstaan zeer hoogenergetische fotonen (prompt-gamma) die met een gecollimeerde detector gelokaliseerd kunnen worden om zo te herleiden wat de zojuist afgegeven dosisverdeling was (eventueel met een scout dosis). Interactie van de protonen met de atomen leidt tot het ontstaan van een plethora aan PET-isotopen (kernactivatie), vergelijkbaar met hoe met een cyclotron het bestralen van een target ^{18}O leidt tot ^{18}F (^{18}O(n,p)^{18}F). In het menselijk lichaam zijn dit vooral ^{11}C, ^{13}N en ^{15}O, ^{30}P en ^{38}K (figuur 4). PET/CT direct volgend op een fractie protonen (in behandelpositie of met een klinische PET/CT-scanner in de behandelkamer of daar vlakbij) kan vergeleken worden met de PET/CT gemaakt na de eerste fractie, of met een PET/CT voorspeld uit het behandelplan. Hoe langer je wacht, hoe slechter het signaal: zowel door snel radioactief verval van de meest-geproduceerde isotopen ($T_{1/2}$ 2-20 min), maar ook verplaatsing en verdunning ten gevolge van weefselperfusie. Veranderingen tussen "activatie-PET/CT van de dag" en de referentie-opname kunnen ontstaan door anatomische variaties en moeten aanleiding zijn het behandelplan te reviseren. Naar deze vormen van toepassing van beeldvorming wordt onderzoek gedaan door meerdere multidisciplinaire groepen in Nederland.

Follow-up na radiotherapie

Nadat de radiotherapie beëindigd is, vindt enkele jaren follow-up plaats. Zoals bij andere oncologische behandelingen en in essentie niet anders dan bij de conventionele radiotherapie is hierbij, naast klinisch onderzoek, een belangrijke rol van hoofdzakelijk anatomische beeldvorming (CT, MRI). Op indicatie wordt moleculaire beeldvorming (wederom voornamelijk ^{18}FDG-PET/CT) verricht, bijvoorbeeld wanneer van een restafwijking niet duidelijk is of deze vitale tumor bevat, of omdat klachten van een patiënt niet afdoende worden verklaard door klinisch onderzoek aangevuld met conventionele anatomische beeldvorming. Bij locoregionaal falen van de therapie kan dan uitgeweken worden naar een *salvage* behandeling (chirurgie). Tijdens de follow-up wordt beeldvorming meestal ingezet voor tumor-gerelateerde vragen. Echter beeldvorming kan ook ingezet worden voor het individueel monitoren van toxiciteit: in de regel lopen functionele veranderingen (MRI, PET) vooruit op anatomische veranderingen (fibrose, vervetting, atrofie), die weer vooruitlopen op de klachten van de patiënt. Hoewel de schade al is veroorzaakt, is het wellicht mogelijk in een fulminant beloop van schade intensiever te monitoren of in te grijpen om het verloop te kunnen beïnvloeden. Een voorbeeld is de preventie van radiatie-pneumonitis bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met de multikinaseremmer nintedanib.

Bij de interpretatie van de beelden is het, niet anders dan bij andere

Figuur 4. Eerste resultaten van PET-metingen na bestralen van een cilindrisch fantoom high-density polyethyleen (HDPE) met 2 GyE

Als gevolg van de samenstelling van HDPE $(C_2H_4)_n$ zijn alleen de activatiereactie $^{12}C(p,p2n)^{10}C$ en $^{12}C(p,pn)^{11}C$ mogelijk (drempelenergie 34.5 en 20.61 MeV, respectievelijk). Door de korte halveringstijd van ^{10}C (19.29 s) en het interval tussen stoppen protonenbestraling en starten PET-scan (~4.5 min) kan alleen ^{11}C worden waargenomen ($T_{1/2}$ 20.33 min). Non-lineaire regressie door de meetpunten van de dynamische PET-data geven een zeer goede correlatie (R=0.956) en een geschatte $T_{1/2}$ van 20.18 min (95%-betrouwbaarheidsinterval: 16.82-23.55 min) dus erg dicht bij die van ^{11}C.
In *weefselequivalent* materiaal wordt maximaal 1 kBq/mL/Gy ^{11}C opgewekt, dat wil zeggen 2.0 kBq/mL na bestraling met 2 Gy. Aan het eind van de protonenbestraling was de gemiddelde activiteits-concentratie ^{11}C 0.733 kBq/mL (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.688-0.778 kBq/mL), dit is lager dan 2.0 kBq/mL. Dit is te verklaren doordat in *weefselequivalent* materiaal hoofdzakelijk ^{15}O wordt gegenereerd wat in HDPE niet het geval is. Tevens is de activiteits-concentratie in de Bragg-peak het hoogst en bevat het volume-of-interest is hier ook signaal juist vóór deze Bragg-piek, waar minder activatie optreedt. Ter vergelijking: de lever (SUV_{mean} 3.0 g/mL) van een 70-kg zware patiënt die 175 MBq ^{18}F-FDG toegediend heeft gekregen bevat ten tijde van de PET-scan, een uur na injectie, 5.1 kBq/mL.
A: fantoom; B: bestralingsplan; C: PET-scan (4.5-34.5 min na protonenbestraling); D: grafiek van activiteits-concentratie PET-isotopen in de tijd, gemeten met een dynamische PET-scan; Oranje pijl: bundelrichting.

vormen van radiotherapie, zaak ook rekening te houden met het interval na bestraling en chemotherapie. Radiatie-geïnduceerde inflammatie treedt vaak op tot zestien weken na het beëindigen van de bestraling. Idealiter wordt ^{18}FDG-PET/CT daarom uitgesteld tot drie maanden na het beëindigen van de bestraling. Voor chemotherapie wordt het liefst tenminste drie weken aangehouden, zo mogelijk wordt een ^{18}FDG-PET/CT gepland direct voorafgaand een volgende cyclus, derhalve met een gemaximaliseerd interval. Tenslotte is het, bij de interpretatie van alle vormen van beeldvorming, goed te beseffen dat de velden van PT erg kunnen verschillen van wat men gewend is van XRT, met het oog op interpretatie van in-field recidieven of toxiciteit door de bestraling.

Combinatietherapie

Radiotherapie wordt regelmatig gecombineerd met systemische therapie. Chemoradiatie vindt vaak plaats met platina-gebaseerde chemotherapie, of monoclonale antilichamen zoals cetuximab. Echter met de komst van de immuun modulerende monoclonale antilichamen tegen CTLA-4 (ipilimumab), PD-1R (nivolumab, pembrolizumab) en in de toekomst PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) is er een nieuw onderzoeksveld opengebroken, waar de combinatie met radiotherapie voor de hand ligt. Enerzijds omdat met de systemische behandelingen (onbekende) metastasen op afstand behandeld worden. Anderzijds omdat er aanwijzingen zijn dat radiotherapie het effect van immunotherapie versterkt, doordat de schade door radiotherapie leidt tot antigeenpresentatie waartegen immuunrespons door immunotherapie wordt versterkt. Deze systemische behandelingen hebben echter karakteristieke bijwerkingen welke bij de interpretatie

van de beelden in ogenschouw moet worden genomen.

Conclusie

Wat zult u als (toekomstig) radioloog, nucleair geneeskundige of nucleair radioloog van de invoer van PT merken tijdens uw dagelijkse praktijk? Weinig! Een aantal van de patiënten die normaliter conventionele radiotherapie zou krijgen, krijgt nu PT, waarvoor de indicaties voor het doen van beeldvorming (radiologisch, moleculair) vrijwel identiek zijn. Het betreft ook maar 2.200 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Intensievere stadiëring bij deze patiënten om futiele therapie te voorkomen zou een gevolg kunnen zijn van de hogere prijs van de behandeling en de beperktere toegankelijkheid. Tijdens behandeling zal er meer anatomische beeldvorming gedaan worden waardoor radiologen mogelijk meer betrokken worden bij het beoordelen van deze (her) planning-scans.
Echter deze aanvulling op het arsenaal van de radiotherapeuten zal een drijvende kracht zijn voor wetenschappelijk onderzoek naar radiobiologische effecten inclusief sensitisers, technologische ontwikkelingen in detectortechnologie (PET, SPECT, spectrale/photon counting CT), MRI-technieken, kunstmatige intelligentie en tenslotte klinische studies. Dit alles kan er wel degelijk toe leiden dat u de gevolgen van introductie van PT merkt. Er wacht ons een mooie toekomst!

d.vriens@lumc.nl ♦

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

Contact
T +31 (0)411 68 60 19 | www.for-med.nl

FOR MED

Short update on radioembolisation in the Netherlands

A.J.A.T. Braat, MD, PhD
University Medical Centre Utrecht, The Netherlands

Introduction

In the last three decades advances in the treatment of hepatic malignancies have been developed, but surgical resection currently remains the primary modality for curation. Still, a lot of research is being undertaken on minimally invasive techniques directed towards the liver, to offer irresectable patients better chances of survival. Already described in 1966 by Dr. Michels, most hepatic malignancies solely or mainly rely on arterial blood supply, whilst healthy liver parenchyma mostly relies on portal supply (1). In 1994, Andrews et al. used this dual blood supply concept and they reported their initial results on a dose-escalation study using yttrium-90 (^{90}Y) loaded glass microspheres for the intra-arterial treatment of intrahepatic malignancies in 24 patients (2). This was the beginning of the development of a new minimally invasive treatment, called Selective Internal Radiation Therapy (SIRT), a.k.a. radioembolisation. The term 'radioembolisation' is by itself a misnomer, as the therapeutic effect is caused by radiation, not by embolisation, and arterial blood flow is (partially) maintained after treatment, not aiming at complete arterial saturation in contrast to other trans-arterial liver directed treatments. However 'radioembolisation' is most commonly used, as it easily rolls off the tongue and is in line with other trans-arterial treatments; trans-arterial (bland) embolisation (TAE) or trans-arterial chemoembolisation (TACE). Nowadays, radioembolisation is a well-established liver-directed treatment for patients suffering from different hepatic malignancies. Currently three commercially available products are available; ^{90}Y loaded glass microspheres (Therasphere®; Boston Scientific / BTG international), ^{90}Y coated resin microspheres (SIR-Spheres®; Sirtex Medical) and holmium-166 (^{166}Ho) PLLA microspheres (QuiremSpheres®; Terumo / Quirem Medical). Table 1 shows the differences between the products.

The (relative) hypervascular nature of liver malignancies leads to preferential arterial blood flow towards the tumours. Microspheres injected in the hepatic artery will preferentially lodge in the arterioles in and around the tumour. As the ^{90}Y or ^{166}Ho isotope decays, beta-particles are released that irradiate the tumour cells and damage tumour DNA, which leads to cell apoptosis and tumour reduction. Currently, the body of evidence on radioembolisation in hepatic malignancies primarily concerns hepatocellular carcinoma (HCC) and liver metastases of colorectal carcinoma (mCRC). For patients with liver-only or liver-dominant disease suffering from HCC in any setting or mCRC in salvage setting, radioembolisation is currently reimbursed in the Netherlands. As radioembolisation is a relatively complex treatment procedure, many aspects of the treatment need to be considered and a close collaboration in a dedicated team of nuclear medicine physicians, interventional radiologists and physicists is paramount. Figure 1 illustrates the different steps in a radioembolisation procedure, which will be discussed in more detail.

Patient selection and treatment planning

First of all, appropriate patient selection is needed to define appropriate candidates for radioembolisation (3). Patients should have sufficient liver function, defined by the Child Pugh score (i.e. <B8), and a good or reasonable general performance, defined as an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score 0-2. Before considering radioembolisation (when sufficient liver function is present), portal venous integrity, prior surgical treatments and prior liver-directed treatments need to be evaluated. Portal venous integrity can be divided into three major groups: 1) portal hypertension due to underlying liver disease (i.e. cirrhosis), 2) portal vein tumour involvement / compression, or portal vein tumour thrombosis (PVT) and 3) iatrogenic changes, including portal vein embolisation (PVE) and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). All three groups lead to portal circulation impairment due to occlusion or flow diversion. In this case the liver parenchyma primarily relies

Table 1. Microspheres characteristics. Comparison between SIR-spheres®, TheraSpheres® and QuiremSpheres®

	SIR-Spheres®	TheraSpheres®	QuiremSpheres®
Matrix	Resin	Glass	Poly-L-lactic acid
Diameter (mean, range)	32 µm (20-60 µm)	25 µm (20-30 µm)	30 µm (25-35 µm)
Density	1.6 g/ml	3.3 g/ml	1.4 g/ml
Isotope	^{90}Y	^{90}Y	^{166}Ho
β-energy mean/max	0.9/2.28 MeV	0.9/2.28 MeV	0.7/1.81 MeV
β Penetration mean/max	2.5/11 mm	2.5/11 mm	2.5/8 mm
γ-energy mean/max	2x 511 keV (<1%)	2x 511 keV (<1%)	81 keV (6.7%)
Half-life	64.1 h	64.1 h	26.8 h
Number of microspheres for 3 GBq	40-80 million	1.2-5 million	7.5-15* million
Activity per microsphere	50 Bq	1250-2500 Bq	200-400 Bq
Imaging technique	Bremsstrahlung SPECT(/CT) / PET	Bremsstrahlung SPECT(/CT) / PET	SPECT(/CT) / MRI
Surrogate/Scout	^{99m}Tc-MAA	^{99m}Tc-MAA	QuiremScout® / ^{99m}Tc-MAA

* For a typical treatment the amount of microspheres will be in range of 15-25 million due to higher administered activity (see different ^{166}Ho half-time compared to ^{90}Y)

Figure 1. Different steps in radioembolisation treatment from pre-treatment patient selection to post treatment validation.

on its arterial supply. In theory, a compromised portal circulation could jeopardize liver function after radioembolisation and therapy could induce ischemia or infarction due to arterial occlusion. However, radioembolisation has a low embolic effect and patency of most of the arterial tree is maintained after treatment. Prior surgical liver resection is no contra-indication for radioembolisation. However, invasive or surgical procedures involving the biliary tract may be a risk factor for infectious complications, e.g. bilidigestive anastomosis or biliary stent. Fortunately the incidence of hepatic abscesses after radioembolisation in patients with a normal biliary tree, or in the presence of a bilidigestive anastomosis is low: <1% (3). This is significantly less compared to <5% in the general TACE population and 48% - 86% after TACE in the presence of a bilidigestive anastomosis (4). An aggressive prophylactic antibiotic regimen during or after radioembolisation treatment is therefore not advised (5).

Adequate morphological and functional imaging is paramount. Anatomical multiphase CT, especially the early arterial phase, allows the assessment of the arterial blood supply, and its variants, prior to the interventional procedure. Knowledge of arterial anatomy is important for all physicians involved in treatment planning and important for the assessment of technical feasibility. As approximately 50% of patients have one or more anatomical variants, being informed on arterial anatomy prior to the angiography significantly shortens procedure times for both the patient and the interventional radiologist (6).

Molecular imaging (most commonly [^{18}F]fluorodeoxyglucose; FDG) is important to assess the patients' total tumour load and detect extrahepatic disease. If a patient has liver-only or liver dominant disease, with an appropriate general performance and liver reserve, patients may be considered for radioembolisation.

Based on the imaging findings prior to actual treatment, patients subsequently undergo a treatment simulation session. The interventional radiologist performs a visceral angiography, gaining access to the arterial system via the femoral artery or (distal) radial artery. The microcatheter is threaded to the hepatic arteries via the coeliac trunk or via arterial variants using digital subtraction angiography (DSA).

As displacement of radioactive microspheres could induce complications (gastro-intestinal radiation ulcer or radiation induced pancreatitis), all arteries arising from the hepatic arteries are checked. Previously, so-called 'skeletonisation' of the hepatic arteries was advised to avoid extrahepatic depositions, i.e. occluding the gastroduodenal artery, cystic artery, right gastric artery and all other side-branches. 'Skeletonisation' can be quite an endeavour and new hepatic-enteric collaterals may develop after coil embolisation. Moreover, numerous disadvantages are related to the angiography procedure itself: increased procedure complexity, additional radiation dose, potential vessel damage and complications of coil deployment. In recent years many experienced centres have stopped routine 'skeletonisation' without an increase in treatment complications; therefore routine prophylactic coil embolisation is now strongly discouraged (3,7).

With the introduction of the cone-beam CT (CBCT) in the angiography suite, three dimensional imaging during the preparatory angiography is possible and helps the interventional radiologist to detect unwanted collaterals, which could potentially cause an extrahepatic deposition of microspheres (so-called culprit vessels). With DSA alone, the detection of extrahepatic depositions on SPECT/CT occurred in approximately 6% of procedures, whilst with the addition of CBCT, this has been reduced to <1%. Another important benefit of the CBCT is the confirmation of complete tumour coverage during the preparatory angiography (8). This is especially important in hepatocellular carcinoma (HCC) and larger hypervascular metastases of neuroendocrine neoplasms (NEN) and intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), as these can have extrahepatic arterial blood supply, e.g. via the phrenic, cystic or adrenal artery.

In line with all other radiation therapies, the delicate balance between efficacy (tumour reduction) and toxicity (radiation of healthy tissue) should be constantly monitored by the treating physicians. Pre-treatment multiphase contrast enhanced CT or MRI and perprocedural CBCT can aid treatment planning by confirmation of total tumour coverage in more selective injections positions, thus treating smaller volumes of healthy liver tissue and aiming for an effective, but less toxic treatment.

Once the interventional radiologist determined a safe and stable microcatheter position (i.e. injection position), the treatment is simulated with the administration of a scout dose; either a 100-300 MBq technetium-99m macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) or 250 MBq ^{166}Ho (Quiremscout®) scout dose. Subsequently, the scout dose SPECT/CT is used to exclude extrahepatic shunting and to assess intrahepatic distribution. As mentioned before, with the

introduction of perprocedural CBCT, prediction of intrahepatic distribution has become the most important parameter to assess with SPECT/CT. It allows individualized activity calculation, which subsequently predicts treatment efficacy. This will be discussed in more detail in the following section.

Therapeutic activity calculation and pre-treatment dosimetry

There are four methods for treatment activity calculation : empirical methods (including body surface area method), single compartment modelling, partition modelling and voxel-based dosimetry (3,9). Empirical methods use rough parameters to determine the therapeutic activity; either the (visual) estimation of hepatic involvement or the patients BSA. Both methods are considered obsolete and should not be used in clinical practice. Single compartment modelling (SCM) assumes a homogenous distribution of microspheres in the perfused volume. Because of the different product characteristics (as shown in table 1 and mainly related to differences in specific activity) the intended perfused volume radiation dose differs; e.g. approx. 50 Gy for resin microspheres, 80-120 Gy for glass microspheres and 60 Gy for ^{166}Ho microspheres. SCM is easy to use in clinical practice and allows the physician to easily alter predicted radiation absorbed dose in the treatment volume. However with SCM, the actual intrahepatic distribution of microspheres is disregarded in the therapeutic activity calculation, and preferential arterial blood flow depends on tumour origin, which can already be acknowledged on pretreatment multiphase CT or MR. For example, colorectal liver metastases (CRLM) are often poorly arterially perfused compared to HCC.

A relatively simple improvement of the SCM is the incorporation of the distribution differences between tumour and non-tumour tissue, so-called partition modelling (PM). PM uses the intrahepatic distribution predicted by the scout dose SPECT/CT, from which the tumour-to-nontumour ratio (T/N) is calculated:

$$A(GBq) = \frac{D(Gy) * \left(\left[\frac{T}{N} * Mass_{tumor}(kg)\right] + Mass_{liver}(kg)\right)}{49670 * (1 - Lung\ shunt\ fraction)}$$

in wich

$$T/N = \frac{Activity_{tumor}\ (GBq)/Mass_{tumor}(kg)}{Activity_{liver}\ (GBq)/Mass_{liver}\ (kg)}$$

and D = desired radiation absorbed dose.

In this commonly used equation for PM, lung shunt fraction (LSF) calculated on planar scout dose imaging is unfortunately still incorporated. LSF calculation based on planar imaging with a scout dose is known to be unreliable and tends to overestimate severely, thus one can consider removing LSF compensation in this equation (in red) or calculate actual lung shunt dose (LSD) based on SPECT/CT imaging (10). However, definitive data on a safety threshold for LSD based on SPECT/CT is unknown, due to the uncommon occurrence of significant lung shunting in general (<1%).

PM still remains an oversimplification of actual intrahepatic distribution of treatment particles. As can be acknowledged in figure 2, distribution in both healthy liver tissue as well as in tumours can be very heterogeneous. Specifically, PM assumes homogenous distribution with tumour- and non-tumour-compartments, which is incorrect. To this end, voxel-based dosimetry seems the most promising method, looking at actual distribution of particles on imaging. As it is a complex method and currently unavailable on most commercially available software packages, it will remain outside the scope of this review. Those who are interested can read: Bastiaannet et al. The physics of radioembolization, EJNMMI Phys 2018. Currently, dosimetric analyses mainly rely on manual delineation of pre-treatment imaging by a physician, which can be time-consuming, but more importantly, can be very difficult in infiltrative growing tumours. Moreover, like in external beam radiation therapy, manual delineation of compartments incorporates an interobserver bias. However, dosimetry in clinical practice has become more physician friendly over the years with the introduction of several commercially available software packages.

In current clinical practice, both SCM and PM are commonly used, both with its own advantages. SCM is a simple method. As recently published in this journal, achieving a high or ablative radiation absorbed dose in a small treatment volume, a.k.a. radiation segmentectomy, does not require complicated dosimetric calculations (11). On the other hand, patients with multiple intrahepatic lesions and bilobar disease should preferably be treated according to PM, as the balance between treatment efficacy and toxicity becomes delicate.

An important aspect to keep in mind is that dosimetry differs per product. In HCC the calculated normal tissue complication probability of 50% equals a mean absorbed radiation dose to healthy liver tissue of 50 Gy with resin microspheres versus 110 Gy with glass microspheres, even though they have the same isotope = ^{90}Y (12,13).

In literature, tumouricidal dose (D_{tumour}) per ^{90}Y product used also differs . The group of Garin et al. showed very interesting results with the use of PM for treatment planning of glass microspheres. Treatment planning was based on a target D_{Tumour} >205 Gy and an acceptable healthy liver tissue dose ($D_{healthy}$) <120 Gy as calculated on ^{99m}Tc-MAA-SPECT/CT. In 41 HCC patients with PVT (12/41 main branch) a median overall survival of 18 months was found (14). Patients with a D_{Tumour} > 205 had a significantly longer progression free survival and overall survival (14). In the recently published post-hoc analysis of the SARAH-trial, phase 3 randomized controlled trial (RCT) comparing radioembolisation with ^{90}Y coated resin microspheres against sorafenib, an effective D_{tumour} based on per-treatment ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT was >100 Gy, resulted in higher objective response rates as well as longer progression free survival and overall survival (15). These differences in dosimetric threshold can be explained by the difference in specific activity and number of particles administered during treatment. Therefore, thresholds for both D_{tumour} and $D_{healthy}$ described in literature can only be adopted to clinical practice for each product separately.

Post-treatment verification and follow-up

Initially, ^{90}Y-Bremsstrahlung SPECT/CT was used after radioembolisation to exclude extrahepatic activity depositions and to assess intrahepatic microsphere distribution. ^{90}Y-PET/CT imaging has gradually taken over (with 32 positrons per million decays), mainly due to new PET/CT scanners with time-of-flight technology (16). It allows more accurate quantification and therefore dosimetry with ^{90}Y. For ^{166}Ho, the 81 keV gamma emission allows proper SPECT/CT imaging. Both the element itself and its decay product erbium (being lanthanides, thus paramagnetic) allow for imaging using MRI (16). Calculating D_{Tumour} on post-treatment imaging gives insight into the expected response. Obtained results in literature can be difficult to interpret, as most available studies are on HCC, differ in applied activity calculation method, used different response criteria and type of microspheres administered. Nonetheless, post-treatment imaging allows for the detection of heterogenic distribution of microspheres in the liver and in tumours (as shown in figure 2), which correlates with partial or regional tumour response. In theory, after assessment of these parameters, additional radioembolisation may be considered at an early stage, e.g. directly after administration of

Figure 2. A. Gadolinium enhanced T1 MR sequence in arterial phase showing a 10 cm large hypervascular HCC. B. ^{90}Y PET/CT showing the intrahepatic distribution of the actual microspheres. Note the absence of microspheres in the necrotic core and necrotic medial rim of the tumour, whilst high acumulation can be seen in viable tumour tissue on the lateral side. Dosimetric assessments, C. Single compartment model. The treatment volume dose was calculated at 200 Gy (i.e. tumour absorbed dose and healthy liver tissue dose = 200 Gy), D. Partition modelling. The tumour received a mean radiation dose of 389 Gy. E. Voxel based dosimetry. 70% of vital tumour (D70) tissue recieved >463 Gy. Mean whole liver healthy tissue absorbed dose was around 78 Gy in both D and E.

.

the treatment dose. Unexpected extrahepatic depositions should also be excluded. Even though with extensive pre-treatment evaluation the likelyhood of this is low, it is not impossible (figure 3) (17).

In general, radioembolisation is well tolerated with mild clinical side-effects, usually occuring within 4-6 weeks after radioembolisation (e.g. abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue and fever). Biochemical changes can also be noted, mainly gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, AST and ALT. More serious complications occur within 3 months after radioembolisation. These include complications due to extrahepatic deposition of activity (e.g. gastric ulceration, pancreatitis, radiation pneumonitis) and liver decompensation. Focused on delivering a high D_{Tumour}, simultaneous irradiation of healthy liver cells occurs, resulting in a loss of healthy liver parenchyma. Excessive irradiation of healthy liver parenchyma leads to the most serious and life-threatening complication after radioembolisation; radioembolisation induced liver disease (REILD) (18). First described by Sangro et al. in 2008, REILD is thought to be a veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome (19). In an early stage after radioembolisation serum markers show an induction of oxidative stress. Simultaneously, pro-inflammatory pathways are activated, resulting in endothelial injury with the activation of the coagulation cascade. Jaundice and ascites, in the absence of tumour progression or bile duct dilatation, are the main symptoms of REILD (18). General risk factors for developing REILD include chemotherapy (prior to radioembolisation, as well as after radioembolisation), low tumour burden and high baseline bilirubin values. Logically, patients with underlying cirrhotic liver disease tend to develop REILD more often than patients with non-cirrhotic livers. Unfortunately, the definition of REILD used in different radioembolisation studies are very variable, making comparison between studies on the incidence and severity of REILD very difficult. A classification on REILD (in line with the commonly used Common Terminology Criteria for Adverse Events) has been proposed, however hasn't been widely adopted in literature yet (18).

Figure 3. Upper row SPECT images and lower row fusion images of SPECT with low dose CT. A. Scout dose SPECT/CT in a patient planned for a right liver lobe treatment. Activity can be seen in the right liver lobe and no activity outside the liver. B. Post treatment SPECT/CT shows an unexpected extrahepatic deposition in the gastric fundus (arrow). Patient experienced abdominal pain, directly after administration of the treatment activity. Patient was set on high dose oral proton pump inhibitors and paracetamol, and recovered within 2 weeks after treatment.

Treatment efficacy and evidence

Currently, the body of evidence on radioembolisation in hepatic malignancies mainly concerns HCC and mCRC and for both radioembolisation is currently reimbursed in the Netherlands. Thus clinical results in both HCC and mCRC will be described in more detail.

Hepatocellular carcinoma

At diagnosis, HCC are classified according to the Barcalona Criteria for Liver Cancer (BCLC 0-D), mainly based on tumour extent on imaging studies, underlying liver disease and the patients clinical condition. Depending on its classification, treatment options

can include surgical resection, liver transplantation, ablative treatments (e.g. radiofrequency ablation or microwave ablation), TACE, radioembolisation or systemic chemtherapy (e.g. sorafenib).
In intermediate stage HCC (BCLC classification B) and early-advanced stage HCC (BCLC C) radioembolisation has shown more favorable outcomes compared to TACE or sorafenib. Compared to TACE in several comparative small cohort studies or small RCT, radioembolisation has similar or even better objective response rates and similar survival statistics. Moreover, radioembolisation has several distinct advantages over TACE in HCC, primarilin the presence of PVT, TIPS and bilidigestive anastomoses which are contra-indications for TACE. Additionally, an ECOG performance score (PS) ≥1 is currently considered a contra-indication for TACE, in contrast to radioembolisation for which a PS of ≤2 is accepted. Another contra-indication for TACE is a tumour size >10 cm. Radioembolisation provides effective tumour reduction in these larger tumours and response rates up to 91% in large tumours have been described (3). In smaller tumours, to obtain tumour control on average 3.4 TACE treatments are required versus just a single radioembolisation treatment (20).
In BCLC B or C, not suitable for TACE, the current recommendation is systemic treatment with the multikinase inhibitor sorafenib. However, these patients might benefit more from radioembolisation than sorafenib. Several early large cohort studies showed significantly better response rates and less adverse events after radioembolisation than after sorafenib, even after correction of confounders. Survival was similar (3). Nonetheless, objective response rates after sorafenib are very poor (<10%) and tolerability is suboptimal as many (serious) adverse events occur, resulting in dose reductions in 50% - 75.7% of the patients and eventually sorafenib interruption in 45% - 89.2% (21). In the phase 3 SARAH trial patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (HCC), defined as BCLC C, or recurrent HCC after surgical resection or thermal ablation (ineligible for additional surgical resection, thermal ablation or liver transplantation) or failing two rounds of chemoembolisation were included (22). After randomization, patients were treated with radioembolisation with ^{90}Y resin microspheres or systemic treatment with sorafenib. Primary endpoint of the trial was overall survival (time from inclusion to death from any cause). Secondary endpoints included progression free survival, objective response and disease control on imaging studies according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1 (RECIST 1.1), quality of life scored by EORTC QLQ-C30 and QLQ-HCC18 questionnaires, and adverse events reported according to CTCAE version 4 .
From December 2011 till March 2015, 459 patients were available for the intention-to-treat analysis and both treatment arms were comparable at baseline. In 2017, the negative results were published, showing no benefit in either overall survival or progression free survival in the radioembolisation arm compared to the sorafenib arm. Objective response rate on imaging showed a higher disease control rate in the sorafenib arm (78% versus 68%; p=0.0346). On the other hand, quality of life (QoL) assessments showed a significantly better global health status subscore in the radioembolisation arm (p=0.0048) and radioembolisation was better tolerated. Thus the authors concluded; *"In conclusion, in patients with locally advanced or intermediate-stage hepatocellular carcinoma after unsuccessful transarterial chemoembolisation, overall survival did not significantly differ between the two groups. Quality of life and tolerance might help when choosing between the two treatments"* (22).
However, patient selection and methodology of the SARAH trial has several major flaws. Radioembolisation is a complex treatment with many variables, thus inexperience comes with a price. Firstly, prior to participating most of the centers in France had no or very limited experience with radioembolisation, resulting in 18.6% of patients being excluded for radioembolisation after inclusion and a scout dose procedure. This may be partially explained by the use of ^{99m}Tc-MAA as a treatment surrogate, which is known to overestimate lung shunting, occurring in 6.2% of patients (10,22). Secondly, the calculation of therapeutic activity for the actual radioembolisation treatment was based on an empirical method, not differentiating between tumour and non-tumour tissue. Pre-treatment ^{99m}Tc-MAA SPECT was only used to exclude extrahepatic depositions and intrahepatic distribution was not assessed. Thirdly, retreatments (47.1%) needed to be performed because of incomplete administration of the therapeutic activity. The first and third limitation emphasizes the need for sufficient expertise of all involved physicians. In light of these findings, the investigators performed a post hoc analysis looking specifically to pretreatment dosimetry (15). Taking all the technical considerations into account and looking more closely at pre-treatment imaging and

dosimetry, there was a significant tumour reductive effect and overall survival benefit in properly dosed patients compared to the sorafenib group. Patients receiving a D_{tumour} of ≥100 Gy had a significant longer median overall survival of 14.1 months (95% confidence interval 9.6-19 months) compared with patients receiving <100 Gy with an overall survival of 6.1 months (95% confidence interval 4.9-6.8 months; p<0.0001), and also compared to the sorafenib group with a median overall survival of 9.9 months (95% confidence interval 8.7-11.4) (15). The same goes for progression free survival and objective response rates. In accordance with other literature, it confirms the importance of prospective dosimetry. Fortunately, in HCC patients the phase 2 HEPAR Primary study was initiated (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03379844), taking pre-treatment imaging with a more appropriate scout particle into account, and the DOSISPHERE trial was initiated (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02582034), randomizing patients eligible for SIRT between different methods of therapeutic activity calculation (SCM versus PM). The HEPAR Primary trial is expected to complete enrollment in early 2020, so results of the study are expected in 2020. The DOSISPHERE trial already completed enrollment in December 2018 and its results are eagerly awaited. Currently, preliminary results on the trial report a massive increase in objective response rates in the PM group compared to the SCM group (78.6% versus 42.9%) (23).

In patients with focal or limited disease, ineligible for surgical resection or RFA, radioembolisation may provide an interesting alternative by means of radiation segmentectomy using glass microspheres. Radiation segmentectomy is meant to provide an ablating radiation dose (>200 Gy) by (super)selective catheterization. By selective targeting, tumour necrosis is induced as well as necrosis in a limited portion of healthy liver parenchyma surrounding the tumour, thus sparing the healthy liver parenchyma elsewhere. Vouche et al. described a high objective response (88%) and survival (53.4 months) using this technique in solitary HCC <5 cm. In their cohort, 33% became eligible for liver transplantation after radiation segmentectomy. At pathological examination of the native liver specimens, 100% necrosis and >90% necrosis was found in respectively 52% and 48% (24). In HCC, the downstaging success rate is around 50% (range 29% - 67%) with a median time to downstaging of 3.1 - 4 months (25). Radiation segmentectomy is not limited to HCC patients alone (11). In case of an ablative treatment in a small treatment volume, a high probability of treatment efficacy outweighs treatment toxicity. Toxicity will be limited to a small treatment volume, especially <25% of the total liver volume in patients with (non-compromised) liver function.

Colorectal liver metastases

The current ESMO guideline on mCRC states that in patients with liver-limited disease and unresectable liver metastases failing available chemotherapeutic regimens, radioembolisation using resin microspheres prolongs time to tumour progression. Results in heavily pre-treated patients with chemoresistant mCRC have been consistent over the years, making salvage treatment with radioembolisation a widely accepted indication. According to a recent systematic review, treated patients have failed a median of three chemotherapeutic regimens prior to radioembolisation.
Left untreated, patients with chemorefractory liver metastases have a median overall survival of only 5 - 7 months. Nonetheless, in this population with an overall poor prognosis, following radioembolisation a disease control rate (objective response + stable disease) of approximately 70% can be obtained. Survival statistics improve as well with a median progression free survival of 9 months and a median overall survival of 12 months (3).
The addition of radioembolisation to first-line chemotherapy FOLFOX was already investigated in the three RCT's, using resin microspheres: SIRFLOX, FOXFIRE and FOXFIRE Global trials (26). The combined analysis of all three trails was published around the same time as the previously mentioned SARAH trial, with yet another negative result. Addition of radioembolisation to first line chemotherapy showed no difference in overall or progression free survival. Unfortunately, like with the SARAH trial, the same mistakes were made in patient selection and trial methodology (27). Unfortunately the investigators have shown no intention to do an additional post hoc analysis looking at pre-treatment dosimetry. Therefore, no definitive conclusion can be made on the positive or negative benefit of adding radioembolisation to first-line chemotherapy in mCRC. Several randomized controlled trials are currently ongoing to establish the role of radioembolisation for mCRC in other earlier treatment lines.

Concluding remarks

Radioembolisation is a safe and effective treatment in HCC and mCRC and reimbursed in

the Netherlands. The negative results of the flawed phase 3 trials (SARAH, SIRFLOX, FOXFIRE and FOXFIRE Global) resulted in major unjustified reputation damage for radioembolisation among reffering physicians. Unfortunately, several ongoing trials still lack proper methodology and dosimetry, thus future results should be interpreted with caution and new trials being prepared should learn from mistakes made in the past. The participation of the nuclear medicine physician in multidisciplinary tumour boards for patient selection is paramount. With the continously increasing number of hospitals, in the Netherlands and internationally, only dedicated or well-educated treatment teams (including at least a nuclear medicine physician, interventional radiologist and physicist) should provide radioembolisation (7). Nowadays, the use of more sophisticated imaging based calculation methods (i.e. PM) is advised and is gradually being supported by the development of dedicated software packages. For the coming years it is up to the nuclear medicine community to initiate new studies on radioembolisation which incorporate prospective dosimetry and to investigate its place in the treatment regimen of different tumour types.

a.j.a.t.braat@umcutrecht.nl ♦

References

1. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg 1966;112:337-47
2. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolisation with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. J Nucl Med 1994;35:1637-44
3. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, van den Hoven AF, Prince JF, de Jong HWAM, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. ^{90}Y Hepatic Radioembolisation: An Update on Current Practice and Recent Developments. J Nucl Med 2015;56:1079-87
4. Cholapranee A, van Houten D, Deitrick G, Dagli M, Sudheendra D, Mondschein JI, Soulen MC. Risk of liver abscess formation in patients with prior biliary intervention following yttrium-90 radioembolisation. Cardiovasc Intervent Radiol 2015;38:397-400
5. Devulapalli KK, Fidelman N, Soulen MC1, et al. 90Y Radioembolisation for Hepatic Malignancy in Patients with Previous Biliary Intervention: Multicenter Analysis of Hepatobiliary Infections. Radiology 2018;288:774-81
6. van den Hoven AF, Smits MLJ, de Keizer B, van Leeuwen MS, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Identifying aberrant hepatic arteries prior to intra-arterial radioembolisation. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37:1482-93
7. Reinders MTM, Mees E, Powerski MJ, Bruijnen RCG, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH, Smits MLJ. Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:1579-89
8. Louie JD, Kothary N, Kuo WT, Hwang GL, Hofmann LV, Goris ML, Iagaru AH, Sze DY. Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolisation. J Vasc Interv Radiol 2009;20:606-13
9. Bastiaannet R, Kappadath SC, Kunnen B, Braat AJAT, Lam MGEH, de Jong HWAM. The physics of radioembolisation. EJNMMI Phys 2018;5:22
10. Elschot M, Nijsen JF, Lam MGEH, Smits MLJ, Prince JF, Viergever MA, van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA, de Jong HWAM. (^{99}m) Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolisation: a quantitative evaluation in patients treated with ^{166}Ho-microspheres. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:1965-75
11. Veenstra EB, Noordzij W. Radiation segmentectomy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a case of relapsing colorectal liver metastasis. Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde 2019:2242-45
12. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. Radioembolisation of hepatocarcinoma with (90)Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1718-38
13. Strigari L, Sciuto R, Rea S, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. J Nucl Med 2010;51:1377-85
14. Garin E, Lenoir L, Edeline J, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:1057-68
15. Dieudonné A, Sanchez-Garcia M, Hermann A, et al. Predictivity and dose-effect relationship of 99mTc-MAA-SPECT/CT based

dosimetry in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated by sirt with resin 90Y-microspheres. eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45
16. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, et al. Radioembolisation dosimetry: the road ahead. Cardiovasc Intervent Radiol 2015;38:261-9
17. Alsultan AA, Smits MLJ, Barentsz MW, Braat AJAT, Lam MGEH. The value of yttrium-90 PET/CT after hepatic radioembolisation: a pictorial essay. Clin Transl Imaging 2019;7:303-312
18. Braat MNGJA, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Radioembolisation-induced liver disease: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29:144-52
19. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI. Liver disease induced by radioembolisation of liver tumours: description and possible risk factors. Cancer 2008;112:1538-46
20. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int 2015;5:1715-21
21. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 2008;359:378-90
22. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1624-36
23. Garin E TL, Guiu B, et al. MAA-based personalised dosimetry with Therasphere for HCC; interim analysis of the phase II DOSISPHERE study. CIRSE 2019 2019
24. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. Hepatology 2014;60:192-201
25. Braat AJAT, Huijbregts JE, Molenaar IQ, Borel Rinkes IHM, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Hepatic radioembolisation as a bridge to liver surgery. Front Oncol 2014;4
26. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2017;18:1159-71
27. Braat AJAT, Kappadath SC, Bruijnen RCG, et al. Adequate SIRT activity dose is as important as adequate chemotherapy dose. Lancet Oncol 2017;18:e636

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 4, 24 december 2019
Uitgever

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

Hoofdredacteur
dr. B.F. Bulten
benbulten@gmail.com
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie
dr. J.J.M. Balink
dr. M. Bauwens
drs. B. Bosveld
drs. N. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Interviews vallen onder verantwoordelijkheid van de redactie

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

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

Vormgeving
Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Annemieke Peeters

Adviesraad
prof.dr. R.J. Bennink
prof.dr. B.N.M. van Berckel
prof.dr. R. Boellaard
prof.dr. J. Booij
prof.dr. E.F.I. Comans
prof.dr.R.A.J.O. Dierckx
prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof.dr. P.H. Elsinga
prof.dr. L.F. de Geus-Oei
prof.dr. M. Gotthardt
prof.dr. N.H. Hendrikse
prof.dr. O.S. Hoekstra
prof.dr. P.L. Jager
prof.dr.ir. M. de Jong
prof.dr. J.G.W. Kosterink
prof.dr. E.P. Krenning
prof.dr. G.P. Krestin
prof.dr. M.G.E.H. Lam
prof.dr. A.A. Lammertsma
prof. L. Mortelmans
prof.dr. F.M. Mottaghy
prof.dr. W.J.G. Oyen
prof.dr. R.M. Pijnappel
prof.dr. W.M. Prokop
prof.dr. J. Pruim
prof.dr. P.P. van Rijk
prof.dr. E.A. van Royen
prof.dr. R.H.J.A. Slart
prof.dr. G.J.J. Teule
prof.dr. J.F. Verzijlbergen
prof.dr. J.E. Wildberger
prof.dr. A.D. Windhorst

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

Verschijningsdata, jaargang 42
Nummer 1: 24 maart 2020
Nummer 2: 23 juni 2020
Nummer 3: 22 september 2020
Nummer 4: 22 december 2020

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 1: 1 januari 2020
Nummer 2: 1 april 2020
Nummer 3: 1 juli 2020
Nummer 4: 1 oktober 2020

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2. der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-71974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en congresagenda

2020

EANM Focus 3 - Molecular Imaging of Dementia and Theranostics in Neuroendocrine Tumours
30 January - 1 February 2020, Wyndham Grand Athens, Greece, https://focusmeeting.eanm.org/meeting-information/

Image Guided Therapy International Symposium. University Medical Center Groningen "Red Hall"
10 - 12 February 2020, Groningen, the Netherlands, http://www.nvng.nl/system/files/bestanden/documenten/image_guided_therapy.pdf

ECR 2020 - European Congress of Radiology
11 - 15 March 2020, Vienna, Austria, https://www.myesr.org/congress

EBCC 2020 - European Breast Cancer Conference Centre de Convencions Internacional de Barcelona (CCIB)
18 - 20 March 2020, Plaça de Willy Brandt 11-14, 08019 Barcelona, Spain, https://conferences.eortc.org/ebcc12/

EAU 2020 - 35th European Association of Urology Congress
20 - 24 March 2020, RAI Amsterdam, the Netherlands, https://eaucongress.uroweb.org/info-centre/

ESMI 2020, 15th European Molecular Imaging Meeting
24 - 27 March 2020, Thessaloniki, Greece, http://www.e-smi.eu/index.php?id=emim-2020

ANZSNM (Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine) 50th Annual Scientific Meeting
24 - 26 April 2020, International Convention Centre Sydney, Australia, http://www.anzsnmconference.com/ANZSNM2020/index.html

SNMMI 2020, Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
13 - 16 June 2020, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, USA, http://www.snmmi.org/am2020

Total Body PET 2020 Conference
20 - 22 June 2020, McEwan Hall, Edinburgh, Scotland, https://totalbodypet2020.org

EANM 2020 - 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
17 - 21 October 2020, Austria Center Vienna, Vienna, Austria, https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/

RSNA 2020 - Annual Congress of the Radiological Society of North America
29 November - 4 December 2020, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA, https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.
De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.
Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

‘Zullen we straks gewoon gaan boeken?’

Kwaliteit van leven is voor elke kankerpatiënt van essentieel belang. Xofigo® verlengt de overleving en verbetert daarnaast de kwaliteit van leven bij mCRPC patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen[1]*. In de afgelopen 5 jaar is er in Nederland veel praktijkervaring opgedaan met Xofigo®. Bayer werkt ook in de toekomst graag samen met u aan een beter leven voor uw patiënten met kanker.

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

* Xofigo monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling, SmPC Xofigo, 10/2019.

Confidence through experience.

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride

PP-XOF-NL-0013-1

The value of colour scaling

VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour[1]

VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments[2]

Sensitivity: 91%

Specificity: 90%

n=106
VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth

VIZAMYL colour imaging provides accurate differentiation – even in equivocal cases with a borderline plaque load[2]

Positive

Mostly reds and oranges

Used with clinical information to determine likelihood of AD[1]

Negative

Mostly blues and greens

Inconsistent with diagnosis of AD[1]

References:

1. VIZAMYL flutemetamol (^{18}F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
2. Ikonomovic MD *et al.* Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease
PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

VIZAMYL™ ▼
Flutemetamol (^{18}F) Injection