tijdschrift voor

NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Themanummer

Nederlandse Nucleaire Geneeskunde in Europa

43e jaargang 2021 nummer 4 issn 1381 - 4842

Advanced Accelerator Applications

A Novartis Company

Theragnostic

A visionary approach **to fight cancer**

INHOUD

THEMANUMMER EUROPA

Quantitative-imaging in cardiac transthyretin amyloidosis (I-CARE)
A European multicentre study
H. Tingen, A. Tubben, P. van der Meer, H. Nienhuis, R. Slart 2762

Translational Molecular Imaging & Therapy (TMI&T) within the EANM
An interview with the TMI&T committee 2766

Het belang van (internationaal) onderwijs om nieuwe wegen te bewandelen binnen de nucleaire geneeskunde
Interview met dr. Danielle Vugts 2768

Samenwerking onder de vleugels van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
Interview met prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei (LUMC) en prof. dr. Christophe Deroose (UZ Leuven) 2770

Mijn rol als hoofdredacteur voor het tijdschrift EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry
Interview met prof. dr. Philip Elsinga 2778

Radiobiologie: de sleutel tot vooruitgang
M. Konijnenberg, J. Nonnekens, B. Cornelissen 2780

Nucleaire Geneeskunde en samenwerking in Europa door ervaringsdeskundigen
Combi-interview met Elske Quak, Anastas Demirev, prof. dr. Felix Mottaghy 2785

SHINE Europe: Innovatief initiatief om vanuit Veendam belangrijke medische isotopen te produceren voor Europa
H. Buurlage 2790

UIT DE OUDE DOOS
Van fysiek naar virtueel: EANM-congressen door de jaren heen 2793

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2798

Vanuit Nederland naar Europa

Op het moment in 1993 dat de Europese Unie in Maastricht opgericht werd bestond de *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) reeds acht jaren. Na haar oprichting in 1985 in Londen, als resultaat van de fusie van de *Society of Nuclear Medicine Europe* en de *European Nuclear Medicine Society,* groeide de EANM geleidelijk uit tot een belangrijke Europese wetenschappelijke vereniging met meer dan 9000 leden. Zowel in de oprichting als in de ontwikkeling van de EANM speelde de Nederlandse nucleaire geneeskunde een voorname rol met als hoogtepunten de congressen gehouden in Amsterdam in 1990 en 2003. Tot op de dag van vandaag worden beide congressen beschouwd als essentieel in de versterking van de EANM zowel op wetenschappelijk als financieel gebied.

Met de evolutie naar een gecentraliseerde organisatie met congreslocaties in vaste steden alsmede een geleidelijk uitgevoerde herstructurering van de EANM werd de Europese bijdrage van de nucleair geneeskundige verenigingen niet langer op landelijke basis geeffectueerd maar verspreid over de diverse werkgroepen en commissies die het huidig functioneren van de EANM kenmerken. Vanuit Nederland zijn er drie EANM-voorzitters geweest (Frans Corstens, Fred Verzijlbergen en Wim Oyen) en is een vierde (Rudy Dierckx) gekozen voor de periode na 2022. Maar naast deze EANM-bestuursfuncties hebben tientallen landgenoten diverse betrekkingen in de congresorganisaties en op werkgroep niveau gehad. In het kader van deze activiteiten zijn er initiatieven ontwikkeld in samenwerking met andere Europese wetenschappelijke verenigingen. Een aantal jaren geleden introduceerde de EANM het organiseren van gezamenlijke symposia met zusterorganisaties die gerealiseerd worden tijdens de congresdagen. Deze evenementen hielpen niet alleen om de leden van de EANM te doen participeren aan kennisoverdrachtsessies maar ook om de multidisciplinaire samenwerking te versterken. De groei van deze *joint-symposia* tot een aantal van 28 gezamenlijke sessies in elk van de virtuele congressen van 2020 en 2021 getuigt van deze trend.

Het themanummer van het TvNG dit jaar wil graag aandacht besteden aan deze evolutie. Daarom heeft de redactie van het tijdschrift diverse leden van de NVNG uitgenodigd om middels een interview of een artikel hun deelname aan Europese initiatieven toe te lichten. Te beginnen met een artikel van Riemer Slart et al. over het hartproject Amyloidose I-CARE waarin de samenwerking van Engelse, Duitse en Nederlandse instellingen centraal staat. Vervolgens komt het werk van de EANM-commissie Translationeel (Fijs van Leeuwen) naar voren. De samenwerking onder de hoede van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) wordt uiteengezet door Lioe-Fee de Geus-Oei en Christophe Deroose. In een interview met Danielle Vugts wordt het belang van internationaal onderwijs om nieuwe wegen te bewandelen binnen de nucleaire geneeskunde benadrukt. Onder de vleugels van het *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (EJNMMI) werd het vorig decennium een ware familie van tijdschriften gecreëerd; een van deze bladen is *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* en hoofdredacteur Philip Elsinga werd bereid gevonden om de editoriale activiteiten van dit tijdschrift toe te lichten. Onlangs publiceerde het EJNMMI een *position paper* betreffende de rol van radiobiologie in nucleaire geneeskunde; in dit nummer willen Mark Konijnenberg et al. hierop specifieker in gaan en de vraag "welke patiënt moet welke radionuclide en welke dosis ontvangen?" centraal stellen. Ervaringen in de nucleaire geneeskunde op Europees niveau betreffen niet alleen de activiteiten in doelgerichte continentale organisaties, maar ook die in de dagelijkse praktijk; om deze aspecten te illustreren heeft de redactie diverse collegae die in verschillende Europese landen hebben gewerkt geïnterviewd. Tenslotte wordt een innovatief initiatief van SHINE om vanuit Veendam belangrijke medische isotopen voor Europa te produceren bekend gemaakt en wordt als extra in Uit de Oude Doos aandacht besteed aan de EANM-congressen door de jaren heen.

Bij het ter perse gaan van deze editie van het TvNG vond de wetenschappelijke najaarsvergadering van de NVNG online plaats en net als vorig jaar is het EANM-congres kortgeleden volledig virtueel afgerond met de hoop om in 2022 in Barcelona fysiek bijeen te kunnen komen. Een boodschap die voorlopig voor velen ver weg ligt gezien de heersende COVID-19 herfstgolf. Maar in deze tijden is een extra dosis optimisme altijd gezond. Vooral om de saamhorigheid op Europees niveau te continueren vanuit Nederland.

Renato Valdés Olmos & **Ben Bulten**

Coverfoto: "Vanuit Nederland naar Europa"

Quantitative-imaging in cardiac transthyretin amyloidosis (I-CARE)

A European multicentre study

H.S.A. Tingen, MD[1]; A. Tubben, MD[2]; Prof. P. van der Meer, MD, PhD[2]; H.L.A. Nienhuis, MD, PhD[3]; Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD[1]

Amyloidosis Center of Expertise, [1]Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, [2]Department of Cardiology and [3]Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen

Introduction

The I-CARE (quantitative imaging in cardiac transthyretin amyloidosis) project is an international, prospective, multicentre study performed at four centres in three European countries. The aim is to develop a precision medicine tool to guide the diagnosis and monitoring of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy (ATTR-CM) using [^{18}F]sodiumfluoride (Na[^{18}F]F) PET, a total of one hundred subjects with ATTR-CM will be included. As an extension, a quantitative innervation study (I-NERVE) with Iodine-123 labelled meta-iodobenzylguanidine ([^{123}I]*m*IBG) will be performed in the UMCG.

A brief summary on ATTR-CM

ATTR-CM is a gradually progressive, ultimately fatal condition caused by the deposition of misfolded liver-derived transthyretin (TTR) fibrils in the myocardial extracellular space. ATTR can be inherited (ATTRv) or acquired (ATTRwt) and mostly affects patients in the 7th decade of their life. Median survival is 2.6 and 3.6 years respectively, depending on the type and stage of disease (1,2). TTR fibril deposition inhibits the normal diastolic relaxation of the heart muscle resulting in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and indirectly increasing the risk of thromboembolic complications. Additionally, there is an increased risk of cardiac arrhythmias and conduction disorders due to cardiac sympathetic denervation (3).

Until recently ATTR-CM was thought to be a rare condition and diagnostic delay was significant. Through advancements in diagnostic techniques, increased awareness and due to an aging population, there has been an increase in newly diagnosed ATTR-CM (4). Although the exact prevalence of ATTR-CM is unknown, ATTR-CM is most recently estimated to be 16% in patients with severe aortic stenosis requiring transcatheter aortic valve replacement and 10% and 2.2% in male and female patients with HFpEF respectively (5,6). Estimating half of the patients in the Netherlands with heart failure (n=232,000) to have HFpEF, this could attribute to a considerable, yet to be diagnosed, ATTR-CM population (7).

An important aspect of the treatment of ATTR-CM is halting or delaying deposition of TTR fibrils. Pharmacological advancements have led to the registration of a TTR stabilizer, named tafamidis, as the only treatment for ATTR-CM showing improved survival. Several other treatments are still under investigation (8). Gene silencing therapy with patisiran or inotersen can be used to treat patients with ATTRv polyneuropathy, but cannot yet be prescribed for patients suffering from ATTR-CM (9-11).

Although exciting new times for the treatment of ATTR-CM, important problems remain unsolved (figure 1). Firstly, there is no quantitative method of determining the disease burden as currently bone scintigraphy is used for the diagnosis. Despite its high diagnostic accuracy, cardiac tracer uptake can only be depicted

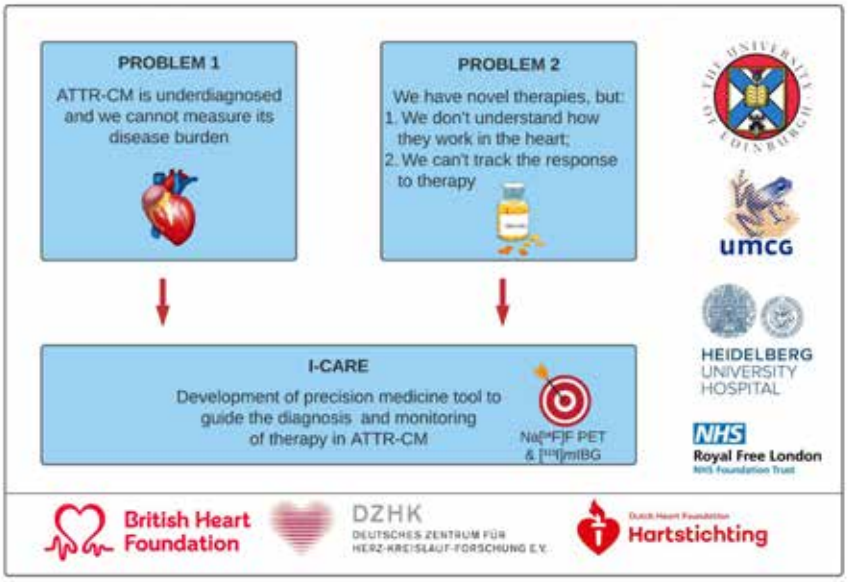


Figure 1. Summary of the problems faced in ATTR-CM and the aimed solution of I-CARE. With foundations and involved centres.

in a semi-quantitative manner, not allowing for interindividual comparison or tracking of treatment response (12). Secondly the specific mechanism of action of tafamidis in the myocardium remains unclear. Thirdly, to date there are no easily attainable and reliable techniques to detect improvements in structural or functional cardiac markers, apart from mid-global longitudinal strain on echocardiography (9). This contributes to a lack of understanding of the interindividual differences in therapy response.

The I-CARE study

The I-CARE study is an international, prospective, observational study, which will be carried out in four centres in the United Kingdom, Germany and the Netherlands. Together, we will recruit one hundred subjects with ATTR-CM to develop a fully quantitative imaging method for tracking disease burden, therapy response and to identify responders and non-responders to treatment with tafamidis at an early stage. With expected new therapies available soon, being able to change from a non-effective therapy at an early stage could mean a vast prognostic improvement by individualised treatment strategy options for patients with a still limited prognosis. Additionally this could save healthcare costs, since the annual costs of tafamidis is 130.955 euro per patient. The hypothesis of I-CARE is threefold:

1. A delayed imaging protocol and state-of-the-art PET motion correction will optimise Na[^{18}F]F imaging in ATTR-CM and provide a clear threshold in myocardial tissue to background ratio (TBR) values for the diagnosis of ATTR-CM;
2. The optimised Na[^{18}F]F PET will provide a quantitative marker of the ATTR-CM burden that will allow disease progression and treatment response to be tracked;

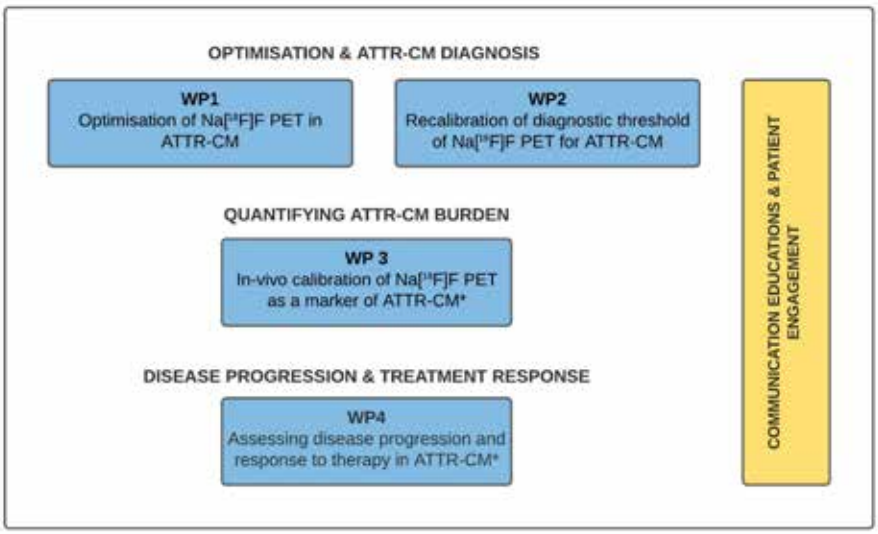


Figure 2. Illustration of the I-CARE Work Packages. *[^{123}I]*m*IBG imaging will be performed additionally in WP3 and 4 in the Netherlands.

3. Myocardial Na[^{18}F]F TBR values will reduce in patients responding to tafamidis treatment and increase in non-responders and patients not receiving therapy.

To test the hypothesis, the study is divided in four subsequent work-packages (WP) (figure 2). In WP1, the Na[^{18}F]F PET scanning protocol will be optimised by scanning at different time intervals between tracer injection and imaging. In WP2 we will establish the TBR on the optimised Na[^{18}F]F scans that best differentiates ATTR-CM from other phenocopies, using control subjects with hypertrophic cardiomyopathy (n=20) and light-chain amyloidosis (n=20). The objective of WP3 is to validate Na[^{18}F]F PET as a marker of cardiac ATTR burden *in vivo*, calibrating optimised TBR values against extracellular volume, late gadolinium enhancement and T1 mapping on cardiac magnetic resonance imaging (CMR) (n=100 ATTR-CM). The objective of WP4 is to investigate the ability of Na[^{18}F]F PET to track disease progression and response to therapy in patients with established ATTR-CM after one year of treatment with tafamidis.
As an extension we will perform a Quantitative Innervation Imaging Study (I-NERVE) in the Netherlands. Because ATTR-CM poses a risk of arrhythmia due to amyloid infiltration of the cardiac conduction system and the myocardial tissue, early detection of cardiac sympathetic innervation disturbances has become of major clinical interest (13). By performing [^{123}I]*m*IBG imaging in forty ATTR-CM patients we aim to quantify the amount of cardiac sympathetic denervation. We hypothesise that [^{123}I]*m*IBG will help to identify responders and non-responders to treatment with tafamidis at an early stage by tracking disease progression trough quantifying myocardial denervation. The addition of I-NERVE to I-CARE allows us to compare many different conventional and novel imaging modalities directly.

Added value of a multicentre, international study

In the case of the I-CARE study, it was clear to us that an international study had multiple advantages over a local or national study and was the most suitable study structure for the purpose of the study.
The first advantage of an international study is the expertise of the different

centres. As diagnosing and monitoring patients with ATTR-CM is complex, it is concentrated in specialised national centres. Different centres have different world leading expertise and an international collaboration provides the opportunity to integrate all the knowledge and skills available, resulting in a high quality, innovative study. Furthermore, all centres have their own collaborations with other specialised centres, creating a unique support system of experts around this study.
Another advantage of the current international cooperation with the three largest amyloid centres in Europe is the unique access to a large international cohort of ATTR-CM patients.
Finally, the successful formation of this new trans-European I-CARE collaboration, lays the foundations for future successful collaborative projects in ATTR-CM as well as other forms of cardiac amyloidosis. This network will provide unique and unparalleled access to amyloid patients coupled with state-of-the-art imaging expertise and treatments.

Financial aspects

A total of € 1.2 M has been awarded to I-CARE consortium to facilitate international research in the Netherlands, Germany and the United Kingdom. This funding is provided by the Dutch Heart Foundation, the British Heart Foundation and the German Center for Cardiovascular Research. Projects financed by the Heart Foundation in this context contribute to a lasting relationship between research groups from the three countries. I-NERVE is awarded as an additional matching grant by the industry, and assigned as a sub study solely run in the Netherlands. In total two PhD students (The Netherlands), one post-doc (UK), and a data manager (Germany) are appointed and working now on the projects. A substantial part of the budget is spent on PET and MRI imaging, furthermore the previously mentioned research team and patient reimbursements will be paid from the budget.

Initiation of a multicentre, international study

During the initiation of this study, we focused on making practical agreements and establishing a good communication plan. First of all, each centre chose a communicating and leading principal investigator (PI), who would be in the lead and responsible for the study parts at their centre. Then, the entire project was divided in smaller work packages and these were assigned to the different centres.
We agreed that all centres will recruit and include patients, which will allow us to include the target number of patients and control subjects within a year, something that would be impossible for each of the individual centres. All other tasks were divided based on the expertise per centre (figure 3).
The current collaboration between centres originated from the already existing collaboration between individual centres. The amyloidosis centres in Groningen and London already had an established collaboration that extends back over more than forty years. Another long-standing collaboration was present between the centres of Heidelberg and Groningen. The centres in London and Edinburgh have also worked closely together before. These already existing collaborations have led to the formation of this new international collaboration and shows the collaborative potential of this group.
International collaborations can bring multiple advantages but can

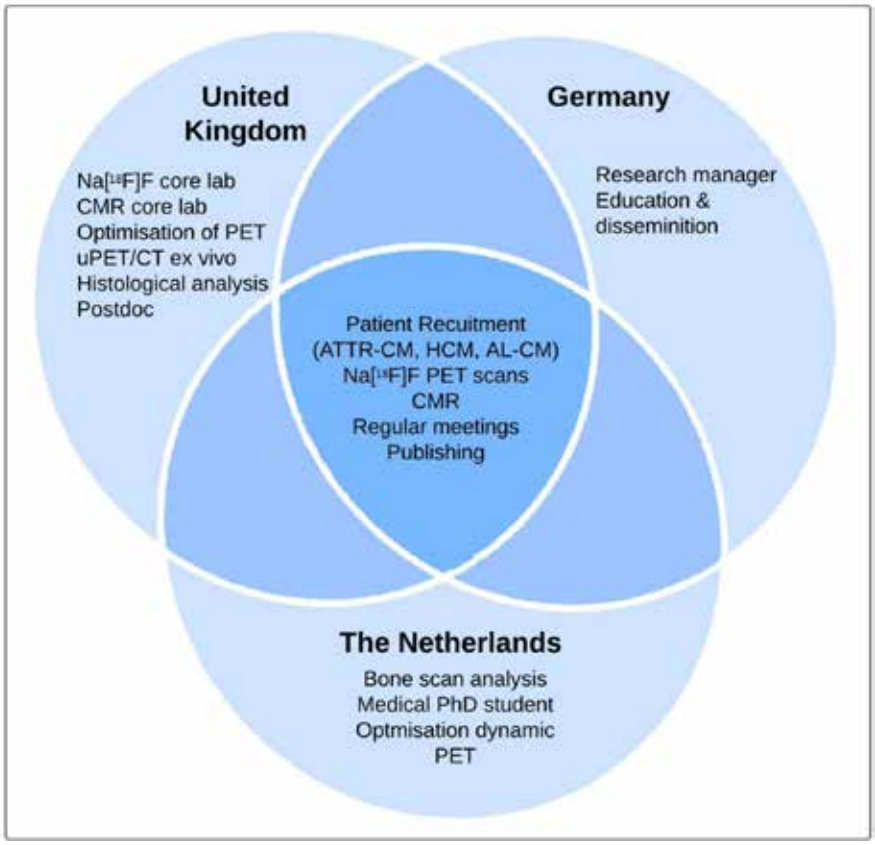


Figure 3. Overview of the tasks in each of the three countries.

be difficult to establish. Using pre-existing collaborations can facilitate the process of initiating a large international collaboration. When initiating such a collaboration, practical agreements need to be made and a clear division of tasks should be present, if possible, based on the relevant expertise and contact network per centre. Once a successful collaboration has been established, more collaborations might follow, leading to the conduction of high-quality research.

r.h.j.a.slart@umcg.nl ♦

References

1. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20
2. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806
3. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. JACC Clin Electrophysiol. 2020;6(4):351-61
4. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019;140(1):16-26
5. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J. 2017;38(38):2879-87
6. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol [Internet]. 2021 Aug 25; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2783400
7. Boer AR De, Rutten FH, Valk MJM, Brugts JJ, Deckers JW. 2 Hartfalen in Nederland. 2017
8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-68
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16
10. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: Analysis of the APOLLO Study. Circulation. 2019;139(4):431-43
11. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31
12. Castaño A, DeLuca A, Weinberg R, Pozniakoff T, Blaner WS, Pirmohamed A, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (99mTc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2016;23(6):1355-63
13. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Hazenberg BPC, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2019;26(1):174-87

Translational Molecular Imaging & Therapy (TMI&T) within the EANM

An interview with the TMI&T committee

The Translational Molecular Imaging & Therapy (TMI&T) committee is one of 15 European Association of Nuclear Medicine (EANM) committees. Since 2018 prof. dr. Fijs van Leeuwen took over the task as committee chair from prof. dr. Marion Hendriks-de Jong. The other TMI&T members are prof. dr. Margret Schottelius (vice-chair), prof. dr. Felix Mattaghy (secretary), prof.dr. Jan Grimm (external advisor), dr. Latifa Rbah-Vidal, dr. Pedro Fragoso Costa, dr. Chiara Maria Grana, dr. Sergi Vidal-Sicart, dr. Jean-Pierre Pouget.

Translational science is an important aspect of the EANM activities. How does the TMI&T committee bring this into practice? How is a selection made in subjects?

The TMI&T committee is built up with experts that all have a track record in translational molecular imaging and therapy, many being actively involved in clinical translation of their agents or approaches. Backgrounds however may vary between fundamental science and medicine. This diversity in backgrounds, and the fact that each member was selected based on his/her unique field of expertise, allows us to address a broad range of translational questions. Selection of specific scientific subjects is based on the timely needs that arise within the EANM community and for example, present themselves at the annual congress. A recent example is the initiation of the European Working Group in radiobiology of molecular radiotherapy in which the TMI&T committee plays an important role.

Collaboration with other scientific European societies is important for the EANM. With which external societies is the TMI&T committee collaborating?

The advantage of having a highly diverse committee composition is that each member also brings unique new chances for collaboration.
As to external societies we have collaborations with European and World Molecular Imaging Societies (WMIS), surgical societies, cardiovascular societies, sentinel node society, technical societies, radiation research societies etc.

How multidisciplinary is the TMI&T committee and what is its role within the structure of the EANM?

Short answer: VERY multidisciplinary! Through the committee members we cover backgrounds in oncology, neurology, immunology, surgery, theragnostic, engineering, physics, nanotechnology, (radio)chemistry, radiobiology, optical imaging, preclinical models, ethics, clinical knowledge, etc. This expertise supports the interaction with the other, thematically more focused EANM committees and can even be used to build a bridge between committees. In addition, three of the committee members are associate editors of EJNMMI research, which covers all aspects of interdisciplinary translational research in nuclear medicine.

The EANM-congress organizes joint symposia with other European scientific societies. Did the TMI&T committee organize such symposia and if so which ones?

Yes of course! Each year all the EANM committees, including the TMI&T, can propose joint symposia to the congress chair who then makes a final selection. Although the number of joint symposia at the EANM meeting has been restricted, we have consistently maintained them with the European Society for Molecular Imaging (ESMI) at the respective annual congresses. Other examples are the European

"Virtual meeting of the Translational Molecular Imaging & Therapy committee in the context of the EANM congress 2021".

Robotic Urology Society and Society for Computer Assisted Radiology. The interaction between EANM committees and other societies results in a great collaboration in developing Guidelines about most aspects, not just of clinical medicine but also preclinical.

Next to preclinical tracer studies, nuclear medicine is increasingly being confronted with other technological developments. Do aspects such as artificial intelligence and new medical devices also fall within the scope of the committee?
Originally the TMI&T committee was set up to primarily address translational efforts in radiopharmaceutical development, a topic that is also covered by the Radiopharmacy and Drug-development committees. The collaboration with these committees is very valuable and constitutes the basis for the M2M tracks within the annual congress program. To expand our translational scope, the TMI&T committee has recruited members during the last years whose specific areas of expertise now also allow to address novel technological aspects that are related to nuclear medicine and molecular imaging. This includes implementation of radiobiology in clinical trails, but also artificial intelligence and new medical devices. It should be noted that such technological aspects are also addressed by the Physics and Oncology committee, which extends the number of EANM committees with whom we closely collaborate. Moreover one of the aim of this committee is to try to give answers to clinicians, starting from basic science.

Did the COVID-19 crisis have an influence on the TMI&T activities?
Yes and no. Life, and thus nuclear medicine, goes on COVID-crisis or not. Of course, we have faced practical restrictions - like everyone else - that complicate communication. The effect of this is perhaps somewhat strengthened by the geographical spread of the committee members and the fact that each committee member has a full-time job 'on the side ;)'. Most of all we are anxious to meet up again in person - it is a great team full of wonderful people!

On European level, what is the status quo for molecular imaging? Are there other scientific societies active in this area? Are there joint activities at European level?
Molecular imaging and its sub-disciplines such as theragnostics, combination treatments, image guided surgery, radiomics are all booming. In Europe, ESMI and EANM play a major role in bringing together all molecular imaging disciplines and joining efforts in clinical translation of novel approaches and technologies, but with the maturation of the discipline, you see molecular imaging also starts to become a routine aspect for other scientific and clinical societies. I would say this is a very positive sign indicating that translation of technologies is likely to grow exponentially.

What type of progress and innovations in translational imaging can be expected in the coming years?
Now, the sky seems to be the limit, making this a hard question to answer. In general, though, we can expect that molecular imaging will increasingly become a part of therapy planning as well as therapy control or patient selection for specific therapies in the setting of individualized therapies. A clear indicator for this trend is certainly the expansion of previously "pure" diagnostic imaging activities towards theragnostics and image guided surgery. Also, new devices like the whole-body PET scanner will open up new opportunities for molecular imaging.

f.w.b.van_leeuwen@lumc.nl ♦

Margret Schottelius (vice-chair) and Fijs van Leeuwen (chair) of the Translational Molecular Imaging & Therapy (TMI&T) committee during a joint-symposium of the EANM congress in 2017.

Het belang van (internationaal) onderwijs om nieuwe wegen te bewandelen binnen de nucleaire geneeskunde

Interview met dr. Danielle Vugts

Dr. Danielle Vugts (Tilburg, 1979) werkt als associate professor (universitair hoofddocent) op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Haar onderzoek richt zich op de ontwikkeling van nieuwe radiolabeling strategieën voor beeldvorming met behulp van PET en tracerontwikkeling op het gebied neurologie en oncologie. Ze is tevens hoofd van de antilichaam gebaseerde radiofarmaca productie voor klinische studies, zogenaamde immuno-PET studies. Naast haar onderzoekswerkzaamheden is Danielle nauw betrokken bij het opleiden van onderzoekers binnen de nucleaire geneeskunde, zowel in Nederland als daarbuiten. Zij is onder andere voorzitter van de Nederlandse Klinische Radiochemie Vereniging (NKRV), bestuurslid Europa van de Society of Radiopharmaceutical Sciences (SRS) en mentor binnen de World Molecular Imaging Society (WMIS). Ze verzorgt onderwijs op de VU voor bachelor en master studenten farmaceutische wetenschappen, medische natuurwetenschappen en science, business & innovation. Daarnaast heeft ze afgelopen jaar een internationale cursus georganiseerd voor een Europees ITN project.

Een aanzienlijk deel van jouw werkzaamheden bestaat uit het geven van onderwijs, (mede)organiseren van workshops/congressen en mentoring. Waarom kies je daarvoor?
Ik vind het ontzettend belangrijk om te zorgen dat ons vakgebied bestaat uit goed opgeleide mensen. Alleen dan kan je je onderzoek ook naar een hoger niveau tillen. Het vak is multidisciplinair en dus vereist het veel kennis van verschillende zaken. Het kan zijn dat je als onderzoeker niet alle facetten helemaal zelf hoeft uit te voeren, maar dan is het nog steeds wel ontzettend belangrijk om elkaars "taal" te spreken.

Je hebt afgelopen jaar een internationale cursus georganiseerd voor een Europees ITN project. Wat houdt ITN in?
ITN staat voor Innovative Training Network. Dit is onderdeel van de "Marie Sklodowska-Curie actions (EU-MSCA)" en een trainingsprogramma voor promovendi. Een groep onderzoekers uit Europa dient een project in met als doel een wetenschappelijk probleem op te lossen. Hieraan werken de promovendi samen tijdens hun promotieonderzoek. Daarnaast wordt er een flink onderwijsprogramma aangeboden aan de promovendi. Het is natuurlijk al verplicht om naast je promotieonderzoek onderwijs te volgen, maar bij dit project is dit extra belangrijk. De promovendi moeten overigens niet alleen onderzoek doen in hun eigen groep, maar doen ook twee stages, één bij een andere wetenschappelijke groep en één bij een bedrijf dat deelneemt aan het project. Het doel is om de volgende generatie onderzoekers klaar te stomen voor de wetenschappelijke wereld.

Wat was het doel van deze cursus?
Het doel was om de promovendi de basiskennis met betrekking tot radiotracer ontwikkeling te onderwijzen. Ze hebben vakken gekregen in radiochemie, variërend van kort levende isotopen als koolstof-11 en fluor-18, tot lang levende isotopen zoals zirconium-89 en lutetium-177, preklinische validatie, klinische translatie en good manufacturing practice (GMP) productie. Tevens hebben ze drie practica gevolgd. Omdat door Covid-19 1,5 jaar lang geen fysieke bijeenkomst plaats kon vinden, werd deze cursus ook nog aangevuld met colleges over ondernemerschap en schrijven van beursaanvragen.

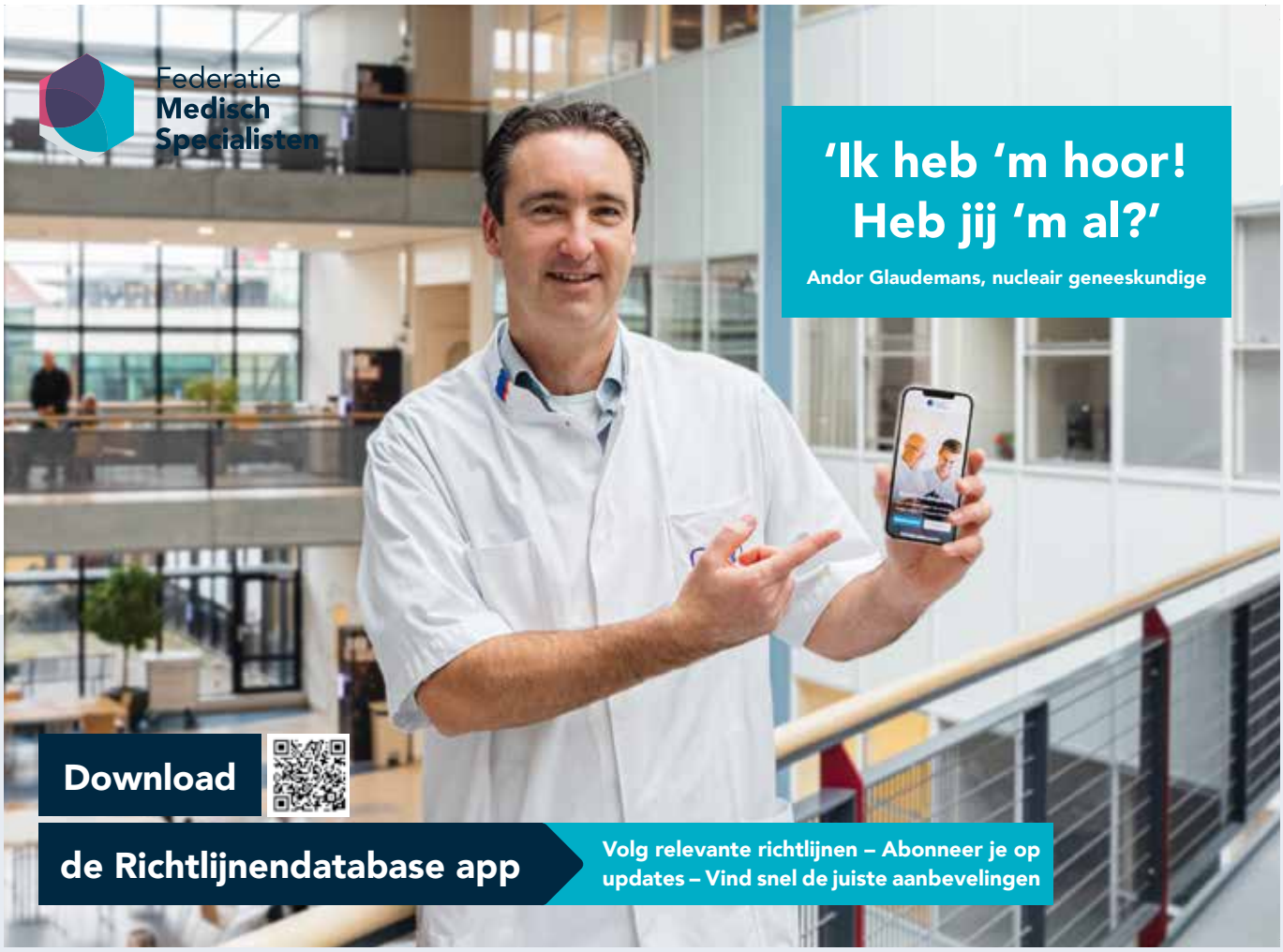
Kun je iets vertellen over de deelnemers?
De deelnemers zijn allemaal promovendi en maken deel uit van het project PET-alphaSy. De naam zegt het al, PET tracer ontwikkeling voor beeldvorming van alpha-synuclein. De groep bestaat uit 15 promovendi die werkzaam zijn in verschillende Europese landen. In dit geval gaat het om mensen die werken in België, Denemarken, Duitsland, Nederland en Zweden. De promovendi mogen niet werkzaam zijn geweest in het land waar ze gaan werken en dus betekent dit dat je alleen buitenlandse mensen kunt aannemen. Dit bevordert de mobiliteit en interactie. En doordat ze ook nog stages doen bij de andere onderzoekgroepen uit het project hebben de promovendi een goed netwerk zodra ze klaar zijn.

Wat is voor jou het belangrijkste verschil tussen het geven van een cursus en het organiseren van een congres zoals binnen de NKRV of SRS?
Het verschil is het doel van de meeting. Bij de cursus die we nu gegeven hebben draait het om onderwijzen. Bij een congres zoals binnen de NKRV of SRS, heb je een educatief gedeelte, maar daarnaast draait het vooral om onderzoek.

Als onderzoeker ben je nooit uitgeleerd. Dus wat was het belangrijkste nieuwe inzicht dat je zelf hebt opgedaan tijdens de ITN cursus?
Inhoudelijk heb ik niets nieuws geleerd, omdat ik zelf het onderwijs mee verzorg en dus ken. Wat me wel duidelijk is geworden, hoe belangrijk het is om weer fysiek bij elkaar te kunnen komen. Door corona kon dat een hele tijd niet, maar voor een goede samenwerking, netwerken en onderwijs geven, vind ik het cruciaal.

En wat is het belang van dergelijke cursussen voor de nucleaire geneeskunde binnen Nederland?
Zoals hiervoor aangegeven, het is uitermate belangrijk om promovendi, analisten en postdocs goed onderwijs te kunnen bieden. Alleen dan kunnen er nieuwe wegen bewandeld worden in de nucleaire geneeskunde. Aan ontwikkelingen zoals radionucliden therapie, PET imaging met nieuwe isotopen, ontwikkelen van tracers voor nieuwe specifieke targets kan je alleen meedoen doen door mensen erin op te leiden.

d.vugts@amsterdamumc.nl ♦



Samenwerking onder de vleugels van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Interview met prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei (LUMC) en prof. dr. Christophe Deroose (UZ Leuven)

De *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) coördineert translationele en klinische research activiteiten op internationaal niveau met als missie de overleving en kwaliteit van leven van patiënten met kanker te verbeteren. Sinds 1962 draagt de EORTC deze missie uit. Binnenkort viert zij haar 60-jarige bestaan. Het hoofdkwartier van de EORTC is gevestigd in Brussel. In 2020 telde de EORTC 238 stafleden, meer dan 2800 leden specialisten en meer dan 75 geaffilieerde ziekenhuizen uit 48 landen. Binnen de EORTC functioneren 13 tumorwerkgroepen en 8 transversale cross-disciplinaire groepen waarvan één beeldvorming betreft. Prof. dr. Christophe Deroose en prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei zijn respectievelijk voorzitter en secretaris van deze *Imaging Group* en zijn sinds jaren actief betrokken bij de onderzoeksactiviteiten van de EORTC.

Hoewel open voor lidmaatschap buiten Europa betreft toelating tot de EORTC met name Europese landen. Elf procent van de leden van de EORTC is afkomstig uit België (3e plaats in de top 10 in 2021) en 10% van de leden is afkomstig uit Nederland (5e plaats). Vertaalt zich deze belangrijke vertegenwoordiging in de structuur en activiteiten van de EORTC?

Ja, dit weerspiegelt zich inderdaad in de structuur en de activiteiten van de EORTC. Belgen en Nederlanders zijn ruim vertegenwoordigd in het bestuur van de *Imaging Group*: prof. dr. Christophe Deroose (UZ Leuven) en prof. dr. Frederic Lecouvet (Cliniques Universitaires Saint-Luc) zijn de huidige voorzitter en vice-voorzitter en prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei (LUMC) is secretaris. In voorgaande besturen waren prof. dr. Marion Smits (Erasmus MC), prof. dr. Sigrid Stroobants (UZ Antwerpen), prof. dr. Otto Hoekstra (AUMC) en prof. dr. Jelle Barentsz (Radboudumc) zeer actief.

Hoe multidisciplinair is de EORTC? Is er ruimte voor de beeldvormende diagnostiek?

De EORTC is zeer multidisciplinair. Alle medische en medisch-technische (denk bijvoorbeeld aan computational image analysis experts) disciplines die zich bezighouden met kanker zijn in de EORTC vertegenwoordigd. Ook is er sprake van participatie van patiënten. Er is een panel van tien onafhankelijke "patiënt advocates", bestaande uit patiënten, voormalige patiënten en mantelzorgers uit Engeland, Polen, Finland en Nederland. De EORTC voert niet alleen tumor-specifieke research uit, maar kijkt naar ieder aspect van kanker. Dat weerspiegelt zich in de 8 transversale cross-discipline groepen, die zich bezighouden met beeldvormende diagnostiek, kanker bij ouderen, infectieziekten, pathobiologie, farmacologie & moleculaire mechanismen, kwaliteit van leven en translationeel onderzoek. In de zogenaamde DOG's *(disease orientated groups)* zijn alle specialismen vertegenwoordigd die zich met dat specifieke kanker type bezighouden. Zo is in iedere DOG de *Imaging Group* vertegenwoordigd, middels *imaging group liaisons* die deel uitmaken van een DOG. Vice versa sluiten ook de andere disciplines aan bij de Imaging Group als vertegenwoordigers vanuit de DOG's. De laatste jaren heeft deze constructie geleid tot een betere transversale research en betere synergie met de DOG's, waardoor de beeldvormers vanaf het begin

betrokken worden bij de design-fase van een studie, zodat de imaging op een optimale en correcte manier geïmplementeerd wordt in klinische studies. Dit is van groot belang, omdat imaging in veel gevallen centraal staat en deel uitmaakt van de primaire uitkomstmaat. De EORTC kan zich dan ook niet veroorloven dat de imaging incorrect, en niet zo optimaal en accuraat mogelijk uitgevoerd wordt en geïmplementeerd is in een studie. Behandelstrategieën en behandelbeslissingen en -keuzes zijn vaak gebaseerd op hetgeen er bij imaging gedetecteerd wordt. Met name bij de behandeling van oligometastatische ziekte is de keuze en de kwaliteit van de desbetreffende imaging modaliteit cruciaal en staat imaging derhalve centraal. Bloedtesten kunnen gevoeliger zijn om aanwezigheid van ziekte te detecteren, maar kunnen de ziekte niet lokaliseren, vandaar dat de lokale behandeling afhangt van beeldvorming. Vanwege de cruciale plek die beeldvorming inneemt hebben wij derhalve, een aantal jaren geleden, een aparte subcommissie in het leven geroepen die zich over dit onderwerp ontfermt. Een Belg (prof. dr. Frederic Lecouvet) en een Nederlander (dr. Daniela Oprea-Lager) staan aan het roer van deze belangrijke *bone & oligometastases subcommittee* om alles in goede banen te leiden. Verder zijn er nog vijf andere subcommissies, te weten de *radiomics & big data subcommittee*, de *quality assurance subcommittee*, de *image guided therapy subcommittee*, de *education subcommittee* en de *response criteria subcommittee*. Mede vanwege de snelle introductie van vele nieuwe oncologische systemische therapieën (immunotherapieën, doelgerichte therapieën en biologicals) is het heel belangrijk dat wij als imaging group steeds blijven evalueren, valideren en definiëren wat voor de desbetreffende therapie de best passende therapie respons criteria zijn. Adaptatie van de criteria voor specifieke therapie en specifiek orgaan vond tevens plaats met cruciale input van onze *Imaging Group*. Hiermee staat of valt namelijk iedere oncologische klinische trial. De *Imaging Group* heeft een centrale rol gespeeld bij de ontwikkeling en doorontwikkeling van de RECIST criteria en de EORTC PET criteria. Deze op imaging gebaseerde criteria hebben een *pan-tumoral and therapy agnostic imaging follow-up framework* tot stand gebracht, dat sindsdien gebruikt wordt in praktisch ieder oncologische trial wereldwijd, want progressie vrije overleving wordt in veel gevallen ingezet als het primaire eindpunt en veel nieuwe medicijnen zijn derhalve geregistreerd op basis van deze doorslaggevende criteria.

Hoe functioneert de imaging groep binnen de EORTC?

De *Imaging Group* telt 307 leden in totaal. Het bestuur van de *Imaging Group*, de voorzitters van de subcommissies samen met enkele EORTC stafleden hebben maandelijks een *Steering Committee meeting*, waarin van gedachten gewisseld wordt over de verschillende activiteiten. Iedere subcommissie praat ons dan bij over de voortgang van de eigen projecten. Verder worden nieuwe en lopende klinische studies doorgenomen. Binnen de *Steering Committee* zijn er *liaisons* die de *EORTC Imaging Group* vertegenwoordigen in andere gremia, zoals o.a. EIBALL *(European Imaging Biomarker ALLiance)* en PINTAD *(Pharma Imaging Network for Therapeutics And Diagnostics)*. Verder is er twee keer per jaar, in het voorjaar en in het najaar, een bijeenkomst voor alle leden van de *Imaging Group*. Op die bijeenkomsten worden de leden gebrieft over de activiteiten van de subcommissies en rapporteren de *Imaging Group liaisons* van de verschillende *Disease Oriented Groups* terug over de activiteiten binnen de diverse DOG's, die relevant zijn op het gebied van imaging. Tijdens deze voorjaars- en najaarsbijeenkomsten wordt er ook een keynote speaker uitgenodigd om de groep bij te praten over de meest recente ontwikkelingen in ons beeldvormende vak. Zo was er een lezing over "Fibroblast Activation Protein - a novel emerging theranostic target", gehouden door prof. dr. Frederik Giesel, een lezing over "EU Cost Action GliMR: European multi-site data integration and large dataset creation for glioma diagnostics" gehouden door dr. Camille Maumet, een lezing over "PMSA theranostics" gehouden door dr. Hofman en een lezing over "Molecular Imaging in Immuno-Oncology" gehouden door dr. Divgi.

Een sterke ontwikkeling van de nucleaire geneeskunde de laatste jaren betreft theranostiek? Zijn er nieuwe EORTC-trials die hierop zijn gebaseerd?

Theranostische applicaties van de nucleaire geneeskunde zijn ongetwijfeld een zeer belangrijke evolutie binnen de nucleaire geneeskunde en de oncologie in het algemeen. De recente successen van de NETTER-1 en VISION trials tonen aan dat radionuclidetherapie bij patiënten geselecteerd via beeldvorming voldoende efficiënt is om door te stromen tot standaardtherapie. Deze studies zijn echter zeer complex qua regelgeving (bv. verschillende nieuwe geneesmiddelen, zowel diagnostisch als therapeutisch) en niet alle EORTC partner ziekenhuizen beschikken over de infrastructuur en knowhow om met nieuwe radiofarmaca en/of nieuwe radionucliden (diagnostisch of therapeutisch) om te gaan. Samenwerking met commerciële partners is dus onontbeerlijk voor deze studies, zoals bijvoorbeeld de PEACE III die radium-223 dichloride in combinatie met enzalutamide onderzoekt.

Welke nucleair geneeskundige modaliteit is het meest gebruikt in Europese trials?
De meest gebruikte nucleair geneeskundige modaliteit in EORTC clinical trials is 2[^{18}F]FDG-PET/CT, maar er zijn ook studies waar [^{18}F]fluorothymidine-PET/CT, skeletscintigrafie, MUGA en sentinel node scintigrafie een rol speelt. Tabel 1 toont een compleet overzicht van alle lopende EORTC trials waarbij imaging een centrale rol speelt.

Tabel 1. Lopende klinische trials waarbij de Imaging Group betrokken is.

EORTC ID	NCT number	Acronym en titel van de studie
EORTC-26091-BTG	NCT01164189	TAVAREC: Randomized trial assessing the significance of Bevacizumab in recurrent grade II and Grade III gliomas. The TAVAREC trial.
EORTC-1225-OCTO_038-STBSG	NCT02546544	LINES: Phase II trial of Linsitinib (anti-IGF-1R/IR) in patients with relapsed and/or refractory Ewing Sarcoma
EORTC-1217-IG-LCG	NCT02273271	EVIDENCE: Evaluation of 3′-deoxy-3′-[^{18}F]fluorothymidine -PET and diffusion weighted imaging -MRI in patients with early stage non-small cell lung cancer treated with a platinum-based doublet as pre-operative chemotherapy.
EORTC-1423-IG-GITCG	NCT02355353	Evaluation of diffusion weighted -MRI in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer treated with preoperative therapy
EORTC-1658-IG	NCT03294746	ImageILD : Qualification of imaging methods to assess cancer drug induced interstitial lung disease (Image ILD)
EORTC-20971-22997-LYMG-ROG	NCT00014326	A Phase III randomized study on low-dose total body irradiation and involved field radiotherapy in patients with localized, stages I and II, low grade non-Hodgkin's lymphoma
EORTC-26081-BTG	NCT00887146	CODEL: Phase III Intergroup Study of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide versus Radiotherapy with Adjuvant PCV Chemotherapy in Patients with 1p/19q Co-deleted Anaplastic Glioma or Low Grade Glioma
EORTC-90101-NOCI	NCT01524926	CREATE: Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumors induced by causal alterations of ALK and/or MET („CREATE")
EORTC-22113-08113-ROG-LCG	NCT01795521	LUNGTECH: LungTech Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of inoperable centrally located NSCLC: A phase II study in preparation for a randomized phase III trial
EORTC-20113-LYMG	NCT02292979	BREACH: Brentuximab vedotin associated with chemotherapy in untreated patients with stage I/II unfavourable Hodgkin's lymphoma. A randomized phase II LYSA-FIL-EORTC intergroup study
EORTC-26053-22054-BTG-ROG	NCT00626990	CATNON: Phase III trial on concurrent and adjuvant temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON intergroup trial.
EORTC-18081-MG	NCT01502696	Adjuvant peginterferon alpha-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-4) bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group
EORTC-1201-GUCG-ROG	NCT01957436	PEACE-1: A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy (+/- docetaxel) with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-naïve prostate cancer.

EORTC-1202-STBSG	NCT01913652	Phase II trial of cabazitaxel in metastatic or inoperable locally advanced dedifferentiated liposarcoma.
EORTC-40091-GITCG	NCT01508000	BOS 2: Randomized phase II trial evaluating the efficacy of FOLFOX alone, FOLFOX plus bevacizumab and FOLFOX plus panitumumab as perioperative treatment in patients with resectable liver metastases from wild type KRAS and NRAS colorectal cancer
EORTC-1307-BCG	NCT01905592	BRAVO: A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician's choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients.
EORTC-1308-BTG-ROG		ROAM: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: a randomised controlled trial (The ROAM trial) / EORTC 1308
EORTC-1317-STBSG	NCT02216578	CaboGist: Phase II study of cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who progressed during neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy with imatinib and sunitinib
EORTC-1320-BTG	NCT02234050	Trabectedin for recurrent grade II or III meningioma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group
EORTC-1321-STBSG	NCT02365441	ALT-GIST: A randomised phase II trial of imatinib alternating with regorafenib compared to imatinib alone for the first line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST). (CTC 0122/AGITG AG1013GST)
EORTC-1325-MG	NCT02362594	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double- blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group
EORTC-1410-BTG	NCT02343406	INTELLANCE 2: ABT 414 alone or ABT 414 plus temozolomide versus lomustine or temozolomide for recurrent glioblastoma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group
EORTC-1417-LCG	NCT02580994	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer
EORTC-1506-STBSG	NCT02808247	ANITA: A phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angiogenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxic compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastatic soft tissue sarcoma after failure of systemic non-oxazaphosporine-based first line chemotherapy for inoperable disease „ANITA"
EORTC-1527-GITCG-IG	NCT02781935	DREAM: Diffusion-Weighted Magnetic REsonance Imaging Assessment of Liver Metastasis to Improve Surgical Planning
EORTC-1537-LYMG	NCT03517137	COBRA: Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a single-arm phase II study
EORTC-1560-GITCG	NCT03101475	ILOC: Phase II of immunotherapy plus local tumour ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases
EORTC-1608-BTG	NCT03224104	STEAM: Study of TG02 in Elderly Newly Diagnosed or Adult Relapsed Patients with Anaplastic Astrocytoma or Glioblastoma: A Phase Ib Study
EORTC-1613-LCG	NCT02856893	APPLE trial:Feasibility and activity of AZD9291(osimertinib) treatment on Positive PLasma T790M in EGFR mutant NSCLC patients
EORTC-1410p-BTG	NCT02343406	Pediatric Sub 1410-BTG: Evaluation of ABT-414 in Children with High Grade Gliomas (Main study: ABT-414 alone or ABT-414 plus temozolomide versus lomustine for recurrent glioblastoma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group)

EORTC-1709-BTG	NCT03345095	MIRAGE: A phase III trial of marizomib in combination with standard temozolomide-based radiochemotherapy versus standard temozolomide-based radiochemotherapy alone in patients with newly diagnosed glioblastoma - MIRAGE
EORTC-1901-LCG	NCT04790253	PRIMALung: PRophylactic cerebral Irradiation or active MAgnetic resonance imaging surveillance in small-cell Lung cancer patients (PRIMALung study)
EORTC-1926-BTG	NCT04933942	RIGOLETTO: Romiplostim for thrombocytopenia induced by lomustine at first progression of MGMT promoter-methylated glioblastoma: a randomized phase II open label multicenter study
EORTC-2139-MG		COLUMBUS-AD: Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in fully resected stage IIB/C BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind phase III study in collaboration with the EORTC Melanoma Group
EORTC-90111-24111-NOCI-HNCG	NCT01538381	Neoadjuvant afatinib based treatment strategies followed by surgery in squamous cell carcinoma of the head and neck: an EORTC NOCI-HNCG window study
EORTC-22042-26042-ROG-BTG	NCT00626730	Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma : a Phase II and observation study
EORTC-1219-ROG-HNCG	NCT01880359	A blind randomized multicenter study of accelerated fractionated chemo-radiotherapy with or without the hypoxic radiosensitizer nimorazole (Nimoral), using a 15 gene signature for hypoxia in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck
EORTC-1961-BTG		Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases
EORTC-1511-BTG	NCT02394626	RESURGE – Randomized Controlled Comparative Phase II Trial on Surgery for Glioblastoma Recurrence
EORTC-1983-STBSG		DODECANESO: An open label, randomized, phase II study on DOxorubicin, Doxorubicin plus DacarbazinE, or GemCitAbine plus DacarbaziNE for the first-line treatment of advanced leiomyoSarcOma
EORTC-2013-BTG		Treatment and outcome of patients with primary brain tumours diagnosed according to cIMPACT-NOW recommendations and the 2021 WHO classification
EORTC-2018-GITCG		DIAPASON: DKN-01/tislelizumab as second line treatment of biliary tract cancer and in combination or not with paclitaxel as second line treatment of esophagogastric cancer: a multi-center Phase II Trial
EORTC-2047-HNCG		SPECT-CT guided Elective Contralateral Neck Treatment in Oropharynx Cancer (SELECT) : A Phase III Randomized Controlled Trial
EORTC-2060-GITCG		B-MIC: Phase II proof-of-concept study of BRAF-targeted and immune checkpoint inhibition therapy in BRAF mutant microsatellite instable colorectal cancers: the B-MIC trial
EORTC-2107-STBSG		CASPS2: Cediranib plus Durvalumab in the Treatment of Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS): a single arm Phase II Study
EORTC-2110-STBSG		INSTANT: An open label phase 2 window study on PD1 blockade with pembrolizumab with or without targeting angiogenesis in patients with oligo metastatic undifferentiated pleomorphic sarcoma or dedifferentiated liposarcoma.

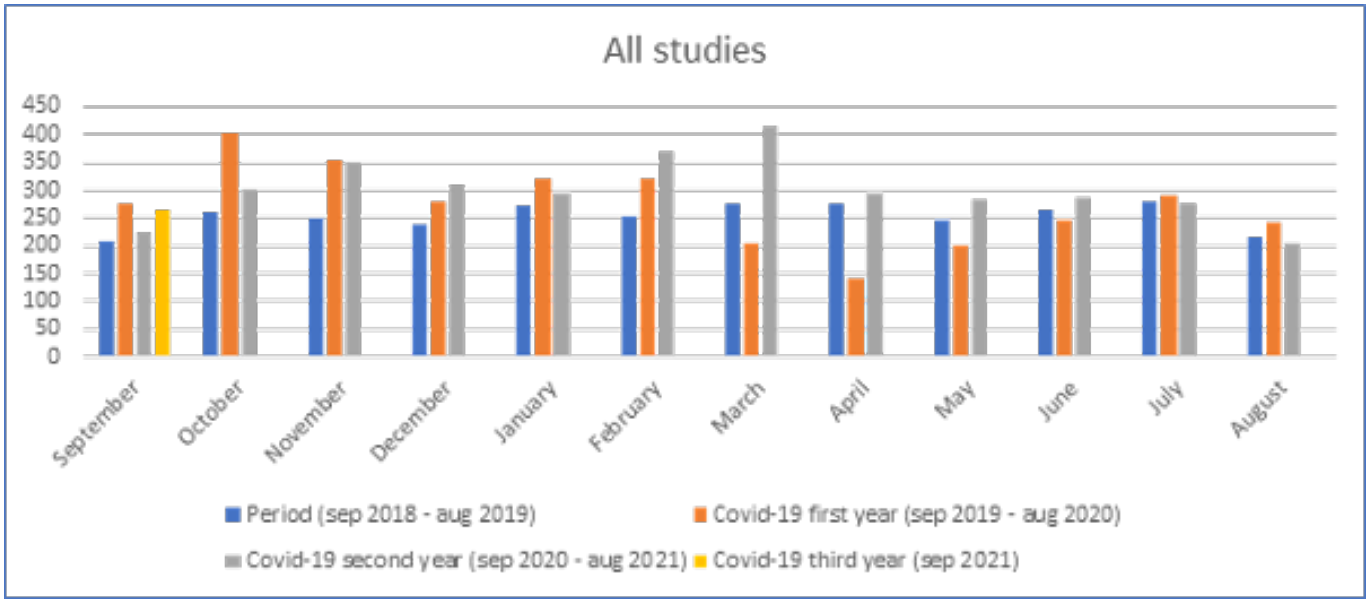
EORTC-1203-GITCG	NCT02205047	INtegratioN of trastuzumab, with or without pertuzumab, into periOperatiVe chemotherApy of HER-2 posiTIve stOmach caNcer: the INNOVATION-TRIAL
EORTC-1333-GUCG	NCT02194842	PEACE III: A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone.
EORTC-1414-GUCG-ROG	NCT02799706	Pegasus: Phase IIIb randomized trial comparing irradiation plus long term adjuvant androgen deprivation with GnRH antagonist versus GnRH agonist plus flare protection in patients with very high risk localized or locally advanced prostate cancer. A joint study of the EORTC ROG and GUCG
EORTC-1420-HNCG-ROG	NCT02984410	Best Of: Phase III study assessing the "best of" radiotherapy compared to the "best of" surgery (trans-oral surgery (TOS)) in patients with T1-T2, N0-N1 oropharyngeal, supraglottic carcinoma and with T1, N0 hypopharyngeal carcinoma
EORTC-1419-BTG	NCT03770468	ETERNITY: Molecular genetic, host-derived and clinical determinants of long-term survival in glioblastoma
EORTC-1525-LCG	NCT03134118	NivoThym: Single-arm, multicenter, phase II study of immunotherapy in patients with type B3 thymoma and thymic carcinoma previously treated with chemotherapy.
EORTC-1559-HNCG	NCT03088059	UPSTREAM: A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (UPSTREAM)
EORTC-1702-LCG-ROG		HALT: Targeted therapy with or without dose intensified radiotherapy for oligo-progressive disease in oncogene-addicted lung tumours
EORTC-1707-GITCG	NCT03443856	VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE)
EORTC-1740-HNCG		LA-OSCC: Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC)
EORTC-1745-ETF-BCG	NCT03609047	APPALACHES: A Phase II study of Adjuvant PALbociclib as an Alternative to CHemotherapy in Elderly patientS with high-risk ER+/HER2-early breast cancer (APPALACHES)
EORTC-1809-STBSG	NCT04031677	STRASS 2: A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for patients with High Risk RetroPeritoneal Sarcoma (STRASS 2)
EORTC-1811	NCT03818503	E²-RADIatE: EORTC-ESTRO Radiotherapy Infrastructure for Europe
EORTC-1634-BTG	NCT04402073	PersoMed-I: Personalized Risk-Adapted Therapy in Post-Pubertal Patients with Newly-Diagnosed Medulloblastoma (PersoMed-I)

EORTC-1701-HNCG	NCT02215265	PATHOS: Phase III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV)-positive oropharyngeal cancer
EORTC-1912-GITCG	NCT04796454	PAMICC: Pamiparib and Low Dose Temozolomide In Patients with Platinum Sensitive Biliary Tract Cancer
EORTC-1976-STBSG-QLG-ETF	NCT04780464	TOLERANCE: A 3-arm randomized study on healTh-related quality Of Life of ElderRly pAtients with advaNced soft tissue sarComa undergoing doxorubicin every three weeks or doxorubicin weekly or cyclophosphamide plus prednisolone treatment

De EANM-congressen organiseren de laatste jaren joint-symposia met andere Europese medische organisaties. Zijn er symposia georganiseerd met de EORTC?
Ja, ieder jaar is er op de EANM een joint EANM-EORTC symposium. Afgelopen EANM congres ging het over "Nuclear Medicine in Precision Oncology". Prof. dr. Anna Wu (Duarte, USA) hield een lezing over "Molecular imaging of the immune system", er was een lezing over "Targeted alpha therapy" door prof. dr. ir. Michel Koole (Leuven, België) en een lezing van dr. Dennis Vriens (Leiden, The Netherlands) over "Managing radioiodine refractory thyroid cancer". In 2020 waren er tijdens het joint EANM-EORTC symposium lezingen over "Immuno-PET to assess response to PD-L1 blockade", "Imaging tumour metabolism in response to immunotherapy", "Application of radiolabelled amino acids to brain tumour imaging" en "Development of new radiolabelled amino acids for neuro-oncology applications" en in 2019 was er een *joint session* over "Companion Diagnostics in Drug Development", "Total body PET-CT for Pharmacokinetic Analysis" en "The use of Artificial Intelligence in Precision Medicine". Deze joint sessions zijn altijd zeer goed bezocht (figuur 1) en virtueel zeer goed bekeken.

De EORTC inventariseerde in 2020 de impact van de COVID-19 crisis op de beeldvormende diagnostiek in oncologische trials. Dit resulteerde in een belangrijke publicatie in het European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Hoe is de situatie anno 2021?
De COVID-19-pandemie had in maart t/m mei 2020 ingrijpende gevolgen voor klinische trials. De inclusie werd in sommige landen tijdelijk stil gelegd en patiënten werden geadviseerd zo min mogelijk naar het ziekenhuis te komen met als doel het risico op verspreiding van SARS-CoV-2 te verminderen. Dit had een duidelijke negatieve invloed op klinisch oncologisch onderzoek. Hierdoor was bijvoorbeeld de inclusie van patiënten in klinische EORTC-studies in april 2020 nog maar één derde van die in april 2019 (figuur 2). Voor beeldvorming waren er specifieke problemen. Anders dan bij de zorg in diverse andere vakgebieden is het niet mogelijk beeldvorming op afstand te verrichten. Daarnaast leidden de anderhalve meterregel en de verscherpte hygiëne-eisen tot een beperking van de klinische *throughput*, wat resulteerde in een daling van de scancapaciteit. De angst van patiënten zelf om extra naar het ziekenhuis te komen voor scans heeft waarschijnlijk nog een versterkende rol gespeeld. Met name voor reeds lopende klinische studies kan het doen van minder beeldvorming

Figuur 1. Gezamenlijk EANM-EORTC symposium gehouden op het EANM-congres te Barcelona in 2019.



Figuur 2. Staafdiagrammen laten in blauw het aantal inclusies zien van EORTC studies voor de pandemie (sept 2018-aug 2019). De oranje staven laten een duidelijke terugloop in het aantal geïncludeerde patiënten zien bij de start van de pandemie in maart-mei 2020. Al gauw worden er maatregelen getroffen en zie je het aantal inclusies weer normaliseren en er is zelfs enige inhaalzorg te zien (grijze staven).

ernstige negatieve gevolgen hebben. Noodgedwongen overstappen op een langer interval tussen evaluatiemomenten kan leiden tot later signaleren van ziekteprogressie. Het gevolg daarvan kan zijn dat patiënten onnodig lang behandeld worden met een ineffectieve therapie, met alle bijwerkingen van dien. Het te laat signaleren van ziekteprogressie kan de uitkomst van klinische studies beïnvloeden. Waarbij het in geval van een pneumonie bovendien ingewikkeld is om daarin longmetastasen te kunnen onderscheiden. Verder is het niet goed mogelijk om een pneumonie als bijwerking van de therapie te onderscheiden van een besmetting met SARS-CoV-2. Andersom kan beeldvorming helpen om bij patiënten in klinische trials COVID-19 op te sporen. Naast negatieve gevolgen biedt de coronapandemie ook nieuwe mogelijkheden voor het klinisch oncologisch onderzoek, met name een kritische beschouwing van de tot nu toe gehanteerde frequentie van beeldvorming tijdens en na de oncologische behandeling. De gehanteerde intervallen zijn veelal empirisch bepaald. Een analyse van de behandeluitkomsten bij langere intervallen tijdens de coronapandemie zou meer inzicht kunnen geven in de klinische waarde van de tot nu toe gehanteerde intervallen.
Gelukkig is aan de staafdiagrammen van figuur 2 te zien, dat de terugloop in het aantal inclusies relatief kort geduurd heeft (maart-mei 2020). In juni 2020 zien we dat het aantal inclusies genormaliseerd is en we zien zelfs wat inhaalzorg ontstaan vanaf oktober 2020-maart 2021. Van april 2021-augustus 2021 zien we dat de activiteiten weer op een normale manier voortgezet worden.

Algoritmen gebaseerd op kunstmatige intelligentie zijn sterk in trek in de beeldvormende diagnostiek. Zullen deze algoritmen ook van toepassing zijn voor de evaluatie van therapierespons in de oncologische trials van de EORTC?

Momenteel streven wij ernaar dat alle beelden door humane professionals beoordeeld worden. We zijn echter bezig om bij design van nieuwe studies de scanprotocollen zoveel mogelijk te harmoniseren, om de datasets in de toekomst geschikt te maken voor verwerking door *artificial intelligence*. Vanwege de grote datasets lenen de EORTC studies zich hier uitstekend voor. Daarom vinden wij het als *Imaging Group* zo belangrijk dat de meest optimale voorwaarden hiervoor geschapen worden. We streven er ook steeds meer naar om niet alleen de meetwaarden centraal op te slaan in de centrale database, maar om de complete beelddatasets centraal te verzamelen. Van enkele studies in tabel 1 worden momenteel de originele scandata centraal verzameld om de additionele vraag te kunnen beantwoorden of radiomics features predictie van klinische uitkomst verbeterd kan worden t.o.v. de standaard parameters.

l.f.de_geus-oei@lumc.nl ♦

Mijn rol als hoofdredacteur voor het tijdschrift EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry

Interview met prof. dr. Philip Elsinga

Philip Elsinga (Groningen, 1961) heeft Scheikunde gestudeerd aan de Rijksuniversiteit Groningen. Daarna heeft hij zijn promotieonderzoek uitgevoerd getiteld "Positron Emission Tomography of beta-adrenoceptors and multidrug resistance" aan de afdeling Nucleaire Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Groningen. Dit onderzoek vond voor het grootste deel plaats in het UMC Groningen. In 2011 werd Philip Elsinga benoemd tot hoogleraar PET radiochemie. Naast het leiden van wetenschappelijk onderzoek is hij ook editor in chief, oftewel hoofdredacteur, van het European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Radiopharmacy and Chemistry.

Allereerst, wat is het doel van het European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Radiopharmacy and Chemistry?
Het doel van het tijdschrift is om een platform te creëren voor radiochemici en radiofarmaceuten. Naast het publiceren van wetenschappelijke artikelen en reviews biedt het tijdschrift ook de mogelijkheid om een platform te zijn voor positie en opinie papers, richtlijnen en GMP/farmacie gerelateerde onderwerpen. Tevens wil ik moleculaire beeldvorming erbij betrekken zoals ontwikkeling van optische of MRI tracers omdat deze in combinatie met nucleaire tracers waardevolle informatie kunnen verschaffen.

Wat is jouw taak als Editor in Chief? Heb je hierbij veel contact met Europese collega's in jouw vakgebied?
Mijn taak is om het tijdschrift te ontwikkelen tot een volwaardig tijdschrift met een goede Impact Factor. Ik was betrokken bij de geboorte van het tijdschrift en ik zag de groei in aantal publicaties en citaties in de afgelopen 5 jaren. Het tijdschrift is nu onder evaluatie om een Impact Factor te krijgen. Ik heb hierbij veel contact met collega's over de hele wereld. Een groot deel hiervan is opgenomen in de Editorial Board die nu bestaat uit 68 personen. Om de gender balans te verbeteren richt ik mij er op om meer vrouwelijke collega's uit te nodigen. Ook heb ik contact met mogelijke auteurs en EANM commissies voor beoogde review artikelen en richtlijnen die gaan over actuele onderwerpen.

Hoe en waarom ben je op deze functie terecht gekomen?
Op een bepaald moment is geconstateerd dat veel manuscripten moesten worden afgewezen bij EJNMMI en EJNMMI Research vanwege prioriteit terwijl het waardevol zou zijn om deze te behouden binnen de EJNMMI journal familie. Omdat een belangrijk deel van deze manuscripten kwam uit het radiochemie en radiofarmacie veld, is besloten om EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry op te starten. Ik ben benaderd door Arturo Chiti, destijds de president van het EANM en nu Editor-in-Chief van het EJNMMI moeder tijdschrift, of ik Editor-in-Chief van het nieuwe tijdschrift wilde worden. Ik was destijds nog Chair van het EANM Radiopharmacy Committee en goed ingevoerd in het reilen en zeilen binnen de wereld van radiochemie en radiofarmacie en had dientengevolge een goed netwerk.

Wat is de toegevoegde waarde van jouw werk als editor in chief voor je eigen wetenschappelijk onderzoek? En voor de nucleaire geneeskunde in Nederland?
De toegevoegde waarde van dit werk voor mijn eigen onderzoek ligt met name in het feit dat ik mijn eigen kennis binnen de radiochemie en radiofarmacie heb verbreed. Van huis uit ben ik gefocust op PET-radiochemie, maar door het werk als Editor-in-Chief heb ik meer kennis gekregen over bijvoorbeeld nieuwe radionucliden en radionuclidentherapie. Deze kennis heb ik gebruikt in projectaanvragen waarbij ik ook samenwerking heb gezocht met collega's van andere UMCs in Nederland en het bedrijfsleven.

Wat het is leukst aan deze functie? En wat is het meest uitdagend?
Het leukste van deze functie is het onderhouden en versterken en uitbreiden van contacten binnen het wereldje. Ook vind ik het uitdagend om na gesprekken met voor mij soms onbekende auteurs te komen tot het feit dat men bereid is om een interessant review artikel te schrijven en dat deze dan uiteindelijk ook wordt gepubliceerd. Leuk is dan ook om naderhand reacties op LinkedIn te lezen als ik het artikel gepost heb. Verder hoor je van collega's wereldwijd wat hun drijfveer is om wetenschap te doen en wat voor hen belangrijk is in hun carrière.

Hoe lang doe je dit werk al? En wat hoop je te bereiken voordat je stopt met deze functie?
Dit werk doe ik nu 5 jaar. Ik ben nog niet van plan om te stoppen, maar als dat eenmaal zo ver is hoop ik dat het tijdschrift een levend platform met hoge kwaliteit publicaties is voor de radiochemie/radiofarmacie gemeenschap. Belangrijk maar niet leidend is het verkrijgen van een Impact Factor omdat ik verwacht dat dit voor het tijdschrift een game-changer zal worden omdat er dan veel meer collega's zullen zijn die zullen willen bijdragen.

Wat is het belangrijkste dat je geleerd hebt tijdens deze functie? En wat kun je als editor de lezers van het TvNG blad meegeven?
Het belangrijkste dat ik geleerd heb is dat wereldwijd de collega's op veel verschillende manieren aankijken tegen publiceren, de waarde van de Impact Factor of juist totaal niet. Ook het overtuigen van mensen om iets bij te dragen aan een tijdschrift zonder Impact Factor waarbij ook nog een Open Access Fee moet worden betaald was een leerzame ervaring. Hierbij is geduld een schone zaak. Wat ik wil meegeven aan de lezers van het TvNG is om eens de tijd te nemen om te kijken wat er zoal gepubliceerd wordt in EJNMMI RPC. Met name de review artikelen geven een goed beeld van de laatste ontwikkelingen. De Editorial Board van EJNMMI RPC publiceert tweemaal per jaar een highlight commentaar waarbij de nieuwste ontwikkelingen van de afgelopen zes maanden worden besproken. ♦

▼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 therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde 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:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride

Radiobiologie: de sleutel tot vooruitgang

M.W. Konijnenberg, PhD[1,2], J. Nonnekens, PhD[1,3] en B. Cornelissen, PhD[4,5]
[1]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam; [2]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, RadboudUMC, Nijmegen; [3]Afdeling Moleculaire Genetica, Erasmus MC, Rotterdam; [4]Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, UMCG, Groningen; [5]Department Oncologie, University of Oxford, Oxford, VK

Introductie

Recente opiniestukken van onder andere de Europese Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (EANM) benadrukken het belang van het vergaren van meer kennis in de radiobiologie voor radionuclide diagnostiek en vooral therapeutische toepassingen. Er zijn echter nog veel open vragen over de radiobiologie van radionuclidentherapie. Om hierin meer inzicht te kunnen krijgen geven wij een overzicht van sommige van de onbeantwoorde vragen op dit gebied.

In een standpuntbepaling over het invoeren van het EC directief 2013/59/Euratom in de nationale wetgevingen pleit het EANM voor voorzichtig behoud van de huidige praktijk (1). Het standpunt nuanceert de noodzaak van een individueel behandelplan voor radionuclidentherapie: *"De ondernemer draagt ervoor zorg dat voor medische blootstellingen voor radiotherapeutische doeleinden de te bestralen doelvolumes individueel worden gepland en de toediening op passende wijze wordt gecontroleerd, ermee rekening houdend dat de doses voor niet-doelvolumes en -weefsels zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is, zonder aan het beoogde radiotherapeutische effect afbreuk te doen."* (2). Om exact te weten wat de benodigde geabsorbeerde dosis voor een therapeutisch effect dan wel welke orgaandosis beneden de drempelwaarden voor toxiciteit blijft, is meer kennis nodig van de exacte dosis-effect relaties voor de radionuclidenblootstelling. Zolang die kennis er niet is kunnen we volstaan met de vaste doseringen op activiteit, hoewel dosimetrie bepalingen het inzicht en de kennis van dosis-effect relaties kan vergroten: meten is weten. Zolang de metingen onzeker zijn, en het effect van de meting op therapie-planning onduidelijk is, is het voorzichtig om voorlopig de status quo te behouden.

Een tweede opinieartikel behandelde juist het gemis aan kennis van radiobiologie in radionuclide toepassingen en de verschillen met de dosis-effecten gevonden na 'klassieke' externe bundel radiotherapie (3). Dit artikel verscheen in antwoord op een pleidooi om een adviescommissie op te richten voor het bundelen van het onderzoek en klinische toepassing van radiobiologie (4). Het standpunt van de EANM is in dezen dat de kennis lacune op het gebied van radiobiologie inderdaad groot is en dat er vanuit alle disciplines binnen de nucleaire geneeskunde aan gewerkt dient te worden. Een werkgroep is binnen de EANM opgezet om de radiobiologie research agenda vast te stellen die in toekomstige subsidieronden door de EU aangekaart dient te worden. Beide opiniestukken zijn met een fysische blik op wat radiobiologie betekent geschreven met een nadruk op meetbare grootheden als geabsorbeerde dosis, dosistempo, lineair kwadratisch model, kinetiek van respons en herstel van DNA-schade.

Hoewel: de *fysische* kant van radiobiologie en de *biologische* kant kunnen niet los gezien worden van elkaar. Niet alleen kan er uit de fysische parameters meer informatie gehaald worden, de biologische effecten van radionuclidentherapie werden historisch onderbelicht, en zijn slechts weinig onderzocht, tot nu. Dit in grote tegenstelling tot de vele onderzoeksprogramma's die de moleculaire biologie en cellulaire effecten van klassieke radiotherapie door bestraling met gamma of röntgen bestudeerden over de voorbije decennia. Daarom wordt voor veel zaken, zoals benodigde dosis en toxiciteit, biologische kennis van klassieke radiotherapie 'geleend' in de radionuclidentherapie. Het is echter twijfelachtig of dit in alle situaties correct is gezien het verschil in dosis tempo en tijdspanne van de bestraling dat ervoor zorgt dat bij radionuclidentherapie inductie en herstel van de cellulaire schade (met name DNA-schade) tegelijkertijd plaatsvindt, terwijl bij klassieke radiotherapie schade wordt geïnduceerd en herstel daarna kan plaatsvinden. Dit zorgt waarschijnlijk voor een ander type cellulaire respons en dus stralings-respons van zowel de tumor als het gezonde weefsel.

Dosimetrie-gestuurde behandelplannen

Er zijn geen duidelijke standaarden voor dosimetrie-geleide behandelingen met radionuclidentherapieën. Radiofarmaceutische medicijnen volgen een vergelijkbaar registratieproces als andere systemische therapeutische medicijnen: op basis van fase 1 onderzoek wordt een maximaal tolereerbare dosis (MTD; activiteit) bepaald, waarna fase 2 onderzoek een therapeutisch effectieve dosis (weer activiteit) oplevert. Vaak is de MTD bepalend voor het recept met

de toe te dienen activiteit en vindt er hooguit een dosimetrie bepaling achteraf plaats om te verifiëren dat de toediening juist verlopen is. Een schatting van de geabsorbeerde dosis op basis van de gemiddelde kinetiek en de toegediende activiteit en eventueel gecorrigeerd voor de kwantitatieve opname in orgaan of tumor op één tijdstip is niet bepaald een individuele planning. Standaardisatie van de methoden om een patiënt-specifiek behandelplan op te stellen zijn in de radiotherapie in diverse ICRU-rapporten vastgelegd. Binnenkort verschijnt een ICRU-rapport waarin de standaarden voor treatment planning en rapportage daarvan voor radionuclide therapieën worden omschreven (5). In dit rapport worden aanbevelingen gemaakt hoe de dosimetrie te rapporteren in relatie tot de radiobiologische effecten waarmee rekening gehouden wordt. Overigens wordt er net als in het door de EANM voorgestelde standpunt (1) ook rekening mee gehouden dat de meeste therapieën op basis van activiteit worden toegediend.

Dosis-effect relaties

Het therapeutisch venster tussen een effectieve behandeling en één zonder toxiciteit wordt in de radionuclidentherapie bepaald door de toegediende dosis (de hoeveelheid activiteit van het radionuclide dat geïnjecteerd wordt), de fractie ervan dat in het weefsel terecht komt -hoe snel en hoe lang- en wat de microscopische verdeling van het radionuclide is in het weefsel. Deze hoeveelheden activiteit veroorzaken een geabsorbeerde stralingsdosis in het doel-volume (het kankerweefsel), en in gezonde (risico)weefsels en organen. De stralingsdosis geabsorbeerd door het gezonde weefsel moet beneden de drempelwaarde liggen voor stralingsschade voor de verschillende organen, terwijl de geabsorbeerde stralingsdosis voor het doel-volume hoog genoeg moet zijn om te resulteren in vertraging van de tumorgroei dan wel reductie of het volledig verdwijnen van de tumor. Radiotherapie met externe bundels en brachytherapie zouden ondenkbaar zijn zonder een behandelplan op basis van deze principes. De effecten van de geabsorbeerde dosis op de biologische processen in tumor en normaal weefsel bepalen de mogelijkheid tot voorspellen en voorschrijven van de juist toegediende dosis.

Nu, het bepalen van de 'juiste' geabsorbeerde dosis voor tumoren en normaal weefsel is meestal gebaseerd op stralingsschademodellen gebruikt voor klassieke radiotherapie (6). Deze zijn niet noodzakelijk meteen vertaalbaar naar radionuclidentherapie. De onzekerheid in de dosimetrie voor radiotherapie (in de orde van 1-3%) is vele malen kleiner dan in de radionuclide therapie dosimetrie (20-40%). Aanbevelingen voor het verbeteren van de nauwkeurigheid in de keten van metingen van de geabsorbeerde dosis zijn door het EANM dosimetrie comité opgesteld (7). Ondanks de mindere nauwkeurigheid zijn er in de literatuur voldoende bewijzen te vinden voor dosis-effect relaties in radionuclide therapieën, al is het in de meeste gevallen op basis van retrospectief onderzoek (8). Een aanvullende onzekerheid komt door geen rekening te houden met de complexiteit van de moleculair-biologische effecten, en de interindividuele verschillen tussen patiënten, en tussen tumoren in dezelfde patiënt.

Dosis-tempo

In tegenstelling tot klassieke radiotherapie wordt bij radionuclidentherapie een zeer lage stralingsdosis per tijdseenheid toegediend: dezelfde stralingsdosis die bij radiotherapie in minuten wordt door therapeutische radionucliden over meerdere uren vrijgegeven, en één intraveneuze injectie van een therapeutisch radiofarmacon geeft stralingsschade tot dagen erna. Daarnaast is er onzekerheid over de deugd of ondeugd van dosisfractionatie. Externe radiotherapie wordt over vele dagen verspreid, met de klassieke dosis van enkele Gray (Gy) per dag, vijf dagen per week, met een pauze in het weekend om het gezonde weefsels te laten bekomen van de geabsorbeerde dosis. Op dezelfde manier wordt de geabsorbeerde dosis door therapeutische radionucliden gespreid over een langere tijd, maar daar waar klassieke radiotherapie in grote mokerslagen van een paar minuten therapie per dag wordt toegediend, wordt de straling van radionucliden continue, met kleine tikjes toegebracht. Of het nuttig zou zijn om de dosis voor radionuclidentherapie op andere manieren op te delen is nog niet uitgebreid onderzocht: Eén klap of gefractioneerde dosis? En wat zijn de bijbehorende cellulaire effecten?

Betere modellen voor dosimetrie

Het bepalen van de geabsorbeerde stralingsdosis is traditioneel gebaseerd op rekenmodellen waarin het stralingstransport wordt bepaald van bron- naar doelorgaan in een gestileerde benadering van bestraling, voor radionuclidenblootstelling zijn jarenlang de MIRD-fantomen hiervoor toegepast (9). Recentere fantomen zoals bijvoorbeeld opgesteld door de ICRP (10,11) zijn beduidend realistischer van geometrie met als gevolg een verbetering van de nauwkeurigheid. Biomarkers van cellulaire stralingseffecten vormen momenteel nog geen geschikt alternatief voor het uitvoeren van complexe dosimetrie berekeningen: zowel beeldvorming van moleculaire processen, als en bloedonderzoek

kunnen de modellen van dosis-effect versterken.

Kleinere schaal

De fysische dosis-effect modellen hebben ook moeite met effecten op cellulaire en microscopische schaal: experimenten toonden aan dat, zelfs voor een mid-range bèta-emitter zoals ^{177}Lu, er in de cellen waar het radionuclide wordt opgenomen méér DNA schade veroorzaakt wordt dan in de cellen er vlak naast zonder ^{177}Lu opname (12,13). Met hun veel kortere dracht is dit effect bij Auger-elektronen- en alfa-emitters mogelijk nog meer uitgesproken. Deze micro-heterogeniteit tussen aan elkaar grenzende cellen, waarbij één cel gedood wordt, en de andere niet, dient ook in aanmerking genomen te worden bij het berekenen van de dosis-effect relatie.

Het ene radionuclide is het andere niet

Het effect van heterogeniteit van de dosisverdeling is ook een belangrijke factor om mee te nemen bij berekening van normale-weefsel schade. Zo is de dosis-verdeling in de nieren niet homogeen en afhankelijk van het type radionuclide kan dit een vertekend beeld geven bij toxiciteit- en tolerantie berekeningen. Permanente nierschade na therapie met [^{90Y}]Y-DOTA-octreotide voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren blijkt op te treden boven een drempelwaarde in biologisch effectieve dosis (BED) van 40 Gy (9). In deze BED wordt de invloed door het dosis tempo en de fractionering van de therapie berekend en 40 Gy komt ongeveer overeen met 20-23 Gy externe bundel bestraling in fracties van 2 Gy. Bij gebruik van [^{177}Lu]Lu-DOTA-octreotaat wordt geen straling gerelateerde niertoxiciteit gevonden, noch bij de reguliere behandeling met 4 x 7,4 GBq noch bij herbehandeling waarbij de cumulatieve BED van 40 Gy kan worden overschreden (14,15). Het verschil in toxiciteit tussen yttrium-90 en lutetium-177 wordt waarschijnlijk verklaard door het verschil in de bèta-energie van beiden, de hoge energie (gemiddeld 934 keV) van de yttrium-90 bèta-deeltjes zorgt voor een meer homogene dosisverdeling in de nier dan de ^{177}Lu bètadeeltjes met lage energie (133 keV) (16). Opname van radioactief peptide vindt voornamelijk plaats in de proximale tubuli en de dracht van de ^{177}Lu bètadeeltjes is te kort om het stralingsgevoelige element van de nefron te bereiken: de glomerulus. De verwachting is dat bij alfa-stralers een vergelijkbaar sparend effect kan optreden.

Inherente verschillen in radiosensitiviteit

Net zoals er grote verschillen bestaan in de gevoeligheid van verschillende weefsels voor ioniserende straling, bestaan er ook grote verschillen tussen verschillende tumoren, en daarom de hoeveelheid geabsorbeerde stralingsdosis die nodig is om de tumor te elimineren. Deze verschillen ontstaan onder andere door verschillen in cel-intrinsieke stralingsgevoeligheid van de verschillende kankercellen, maar kan ook veroorzaakt worden door de samenstelling van de tumor zoals het zuurstofniveau (hypoxische tumoren zijn minder stralings-gevoelig voor externe straling en bèta-deeltjes) en de samenstelling van het micromilieu. Wat de juiste dosis is voor iedere tumor is momenteel mede hierdoor niet volledig duidelijk.

Combinaties

Radionucliden induceren DNA-schade. Cellen bezitten een hele serie aan mechanismes om deze schade te herstellen, en zo hun DNA te beschermen. Het volgt dan dat DNA-schade herstel remmers, zoals bij voorbeeld PARP-remmers, meer tumorcellen later sterven wanneer ze gecombineerd worden met radionuclidentherapie (17). Andere veelgebruikte of experimentele kankermedicijnen kunnen ook een groot effect hebben op therapie uitkomst. Deze combinaties zullen de bepaling van dosis-effect relaties ook sterk beïnvloeden. Daarenboven zijn sommige combinaties veel meer effectief in tumoren met een specifieke mutatie-achtergrond. Verder kunnen er grote verschillen bestaan tussen combinatie van medicijnen met radionuclidentherapie en klassieke radiotherapie. Wederom bepalen zowel de moleculair-biologische context én de fysische dosis de uitkomst van de (combinatie) therapie.

Biomarkers als dosisindicatoren?

Aangezien de cellulaire biologie de therapeutische respons mee bepaalt, zou gebruik van een (nog te identificeren) biomarker de uitkomst kunnen voorspellen, bijvoorbeeld door fingerprinting met een bloedtest. Zo toonden onderzoekers uit New York aan dat een combinatie van bloedfactoren de uitkomst van [^{177}Lu] Lu-DOTA-octreotaat kan voorspellen (18). Moleculaire beeldvorming van de juiste biologische markers kan mogelijk ook therapie-effecten meten en uitkomsten voorspellen, zoals bijvoorbeeld beeldvorming van metabole processen, signaaltransductie, of DNA-schade en herstel (19). In eerste instantie is het essentieel om meer biomarkers te identificeren en/of testen te ontwikkelen en vervolgens te onderzoeken of dit soort testen geschikt is voor elk type radionuclidentherapie en tumorsoort, en hoe makkelijk deze testen te implementeren zijn in de praktijk.

Systemische effecten

Nog gecompliceerder wordt het als niet alleen de tumor op zich wordt beschouwd, maar de tumor als onderdeel van het weefsel en

de volledige patiënt: tumorcellen beïnvloeden het immuunsysteem, en vice versa. Er is duidelijk aangetoond dat tumor immuun-infiltraten de uitkomst van radiotherapie beïnvloeden, en dat andersom ook radiotherapie het immuunsysteem beïnvloedt via inductie van DNA-schade. Dit beschadigde DNA veroorzaakt vervolgens een immuunrespons die mogelijk de werking van radiotherapie weer versterkt (20). De immuun cellen kunnen nog extra potent gemaakt worden met checkpoint remmers zoals anti-PD1 of anti-PDL1 antilichamen. Aangezien verschillende typen radionuclidentherapie DNA-schade induceren, versterken deze therapieën naar verwachting op dezelfde manier het immuunsysteem (21,22). Op deze basis zijn er verscheidene klinische trials gestart die radionuclidentherapie combineren met immuun-checkpoint remmers. Of hier dosis-effect relaties een rol kunnen spelen is nog niet duidelijk.

Conclusie

Radiobiologie, als fysisch fenomeen en als moleculair-biologisch fenomeen, kan verregaande gevolgen hebben voor de uitkomst van radionuclidentherapie voor tumorcontrole en toxiciteit. Verdere studie van deze fenomenen zal ons niet alleen een beter inzicht geven in de exacte dosis-effect relaties voor de radionucliden blootstelling, de mechanismen waarop deze potente therapieën werken, maar ook de weg vrijmaken voor ontwikkeling van betere behandelstrategieën.

m.konijnenberg@erasmusmc.nl ♦

Referenties

1. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021:48;67-72
2. (2017) Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming
3. Aerts A, Eberlein U, Holm S et al. EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021:48;3365-77
4. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A et al. Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019:46;1588-90
5. Sgouros GBWE, Chiti A, Dewaraja YK et al. Dosimetry-guided radiopharmaceutical therapy, In ICRU report No.96, 2021, in press
6. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:76;S10-19
7. Gear JI, Cox MG, Gustafsson J et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018:45;2456-74
8. Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014:41;1976-88
9. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy, J Nucl Med 2008:49;1884-99
10. Bolch WE, Eckerman K, Endo A et al. ICRP Publication 143: Paediatric Reference Computational Phantoms, Ann ICRP 2020:49;5-297
11. Kim CH, Yeom YS, Petoussi-Henss N et al. ICRP Publication 145: Adult Mesh-Type Reference Computational Phantoms, Ann ICRP 2020:49;13-201
12. Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response, Theranostics 2021:11;491-505
13. Tamborino G, Nonnekens J, De Saint-Hubert M et al. Dosimetric evaluation of receptor-heterogeneity on the therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy: correlation with DNA damage induction and in vivo survival, J Nucl Med 2021; online ahead of print
14. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016:43;1802-11
15. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA,Tyr(3)]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019:46;704-17
16. Konijnenberg M, Melis M, Valkema R et al. Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in peptide receptor radionuclide therapy, J Nucl Med 2007:48;134-42
17. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CEMT et al. Potentiation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy by the PARP Inhibitor Olaparib Theranostics 2016:6;1821-32
18. Bodei L, Kidd MS, Singh A et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020:47;895-906
19. O'Neill E, Kersemans V, Allen PD et al. Imaging DNA Damage Repair In Vivo After (177)Lu-DOTATATE Therapy, J Nucl Med 2020:61;743-50

20. Hopfner KP and Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling, Nat Rev Mol Cell Biol 2020:21;501-21
21. Hernandez R, Walker KL, Grudzinski JJ et al. (90)Y-NM600 targeted radionuclide therapy induces immunologic memory in syngeneic models of T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Commun Biol 2019:2;79
22. Dabagian H, Taghvaee T, Martorano P et al. PARP Targeted Alpha-Particle Therapy Enhances Response to PD-1 Immune-Checkpoint Blockade in a Syngeneic Mouse Model of Glioblastoma, ACS Pharmacol Transl Sci 2021:4;344-51

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Nucleaire Geneeskunde en samenwerking in Europa door ervaringsdeskundigen

Combi-interview met drie internationaal georiënteerde collega's

Dat Nederland een uitgesproken multinationaal karakter bezit zal eenieder beamen. Samenwerking met omringende landen is er volop en de Nederlandse zorg en wetenschap staan geworteld in het internationale veld. Met zijn EU-partners als naaste buren zijn er veel overeenkomsten, maar evenzoveel verschillen. Wij interviewden drie collega's die zich in hun werkzame leven horizontaal door de EU bewegen om iets meer zicht te krijgen op deze overeenkomsten en verschillen en eventuele suggesties voor verbetering.

▸ **Elske Quak**, MD, (EQ) is sinds 2012 nucleair geneeskundige in het François Baclesse in Caen, Frankrijk. Zij is opgeleid in het Radboudumc en werkte kortstondig als waarnemer in het Maxima Medisch Centrum in Veldhoven.

• **Anastas Demirev**, MD, (AD) is opgeleid in het Maastricht UMC. Na zijn opleiding werkte hij achtereenvolgens in twee klinieken in Sofia (Bulgarije) en in de Kardinal Schwarzenberg kliniek, Schwarzach im Pongau/ Salzburg (Oostenrijk). Thans is hij als nucleair geneeskundige verbonden aan Ordensklinikum Linz Elisabethinen, in Linz, Oostenrijk.

∗ **Prof. Felix Mottaghy**, MD, PhD, (FM) is hoogleraar Nucleaire Geneeskunde en hoofd van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het UMC Aachen en het MUMC+ in Maastricht. Na zijn opleiding in Düsseldorf en Ulm en een research fellowship aan Harvard (Boston, Verenigde Staten), heeft hij ook nog een aantal jaren gewerkt in het UZ Leuven (België).

Wat zien jullie als de grootste verschillen op het gebied van de nucleaire geneeskunde tussen de landen waar jullie hebben gewerkt?

▸ **EQ:** De grootste verschillen zijn 1. de toegang tot PET/CT, met een lager aantal PET/CT's per inwoner in Frankrijk wat tot langere wachttijden voor of afstel van een PET-onderzoek kan leiden, ondanks het hoge aantal onderzoeken per machine. Dit kan per regio wat verschillen. 2. Beperktere toegang tot nieuwe tracers of behandelingen. 3. De afstanden: patiënten leggen soms enorme afstanden af voor een nucleair geneeskundig onderzoek of behandeling. 4. Minder radioactief jodium en meer chirurgie voor benigne schildklieraandoeningen in Frankrijk. 5. De AIOS zijn jonger in Frankrijk dan in Nederland omdat ze na de basisopleiding gelijk doorstromen naar de specialistenopleiding. AIOS kunnen deelcertificaten halen tijdens de opleiding (bijvoorbeeld schildklierecho, hart MRI).

• **AD:** Bulgarije: Er zijn grote verschillen tussen de afdelingen: als er geen gammacamera/PET-CT ter beschikking staat (inmiddels

beschikken alle afdelingen over SPECT en/of PET/CT) waren de nucleair geneeskundigen meer met endocrinologie bezig, bijvoorbeeld echografie van de schildklier/bijschildklier en therapie van schildklieraandoeningen. Ook heel interessant is dat in de klinieken in Bulgarije waar ik hebt gewerkt, de radiotherapeuten de therapie met ^{131}I voor maligne aandoeningen uitvoerden. Als er gammacamera of PET/CT aanwezig zijn (inmiddels zijn er meer dan vijf PET/CT afdelingen) is men bezig met het hele spectrum van de nucleaire geneeskunde zonder sonografie van de schildklier/bijschildklier. Sommige afdelingen hebben ook 'baby cyclotrons' en produceren dus zelfstandig [^{18}F] FDG. Een groot verschil is dat er alleen PET/CT onderzoek – en dat is wettelijk vastgelegd – uitgevoerd mag worden naar histologisch bewezen maligniteiten. Het gezondheidsfonds (er is alleen maar één groot, door de overheid gefinancierd fonds) betaalt voor elk PET/CT onderzoek.

Oostenrijk: Hier oefenen de nucleair geneeskundigen grotendeels het hele spectrum van het beroep uit. Een heel groot deel bestaat uit de diagnostiek en therapie van (bij) schildklieraandoeningen, alsook de diagnostiek en behandeling van osteoporose. Een nucleair geneeskundige is in eerste instantie een specialist voor de schildklier. Zij zijn dus verantwoordelijk voor het interpreteren van een palet aan verschillende laboratoriumparameters met betrekking tot de (bij)schildklier en botdichtheid, én instelling van de therapie. Voor sommige nucleair geneeskundigen, vooral in de private klinieken, is dit hun enige werk. Op de grotere afdelingen met PET/CT en/of SPECT/CT wordt natuurlijk het hele spectrum van de nucleaire geneeskunde beoefend inclusief theranostics met nieuwere tracers en ook de behandeling met ^{131}I voor benigne en maligne aandoeningen. De nucleair geneeskundigen werken samen met de huisartsen met betrekking tot instelling van de therapie en/of aanbeveling tot chirurgische ingrepen.

Nederland: De nucleaire geneeskunde is hier heel goed tussen de verschillende specialismen geïntegreerd, met name tussen de radiologie en de interne geneeskunde. Ik vond mijn opleiding heel interessant en van grote diversiteit.

∗ **FM:** In Duitsland is er veel persoonlijk patiëntencontact, vooral schildklierpatiënten maar ook alle andere patiënten worden door de nucleair geneeskundigen persoonlijk over het onderzoek geïnformeerd. Verder maakt compassionate use het mogelijk vroeg therapieën toe te passen (bv. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617). Nucleair geneeskundigen worden volledig binnen het vak opgeleid, met 1 jaar radiologie, radiotherapie of internistische vakken. Tot slot werken specialisten hier vaker in privé- praktijken: conventionele onderzoeken (schildklier, myocardperfusie- en botscintigrafie) worden vooral in deze praktijken gemaakt, dus binnen de universiteiten worden vooral de meer complexe onderzoeken verricht.

In België en Nederland is er meer focus op diagnostiek en duurt het langer om therapieën doorgang te laten vinden in de kliniek. Er is weinig patiëntcontact.
In België is een deel van de opleiding nog altijd internistisch, ondertussen wordt er ook meer richting radiologie opgeleid, maar zijn deze nog altijd gescheiden. In Nederland is zoals bekend een unieke situatie met de common trunk opleiding ontstaan.

Zijn deze verschillen met name gebaseerd op een andere arbeidscultuur, of liggen er andere fundamenten aan ten grondslag?

▸ **EQ:** De arbeidscultuur is redelijk overeenkomstig, de grootste verschillen zijn volgens mij dat er in Frankrijk een duidelijkere scheiding is tussen werk en privé en momenten waarop er wel en niet gegeten wordt. De deelcertificaten, les Diplomes Universitaires, zijn deel van het systeem, en daar wordt de zorg volgens mij alleen maar beter en efficiënter van. Frankrijk is een heel socialistisch land, waar de staat sterker aanwezig is dan in Nederland, en dat is voelbaar in de arbeidscultuur. Verder is er minder versnippering: iedereen is in dienst van het ziekenhuis, ook de schoonmaakdienst en het kantinepersoneel. De eerdergenoemde verschillen in toegang tot innovatie hebben te maken met budget en striktere regelgeving.

• **AD:** Ik denk dat deze verschillen grotendeels op een verschillende arbeidscultuur gebaseerd zijn.

∗ **FM:** Deze verschillen zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de verdeling van taken tussen laboranten en artsen, waarbij in België en Nederland een vergelijkbare werkwijze als binnen de radiologie wordt gehanteerd (verslaglegging artsen, patiëntencontact en radiofarmaca applicatie door laboranten). Ook de hiërarchische structuur is anders.

Wat zijn de meest in het oog springende overeenkomsten tussen de verschillende landen?

▸ **EQ:** Scans verslaan, patiënten zien, tumorwerkgroepen; de gemiddelde werkdag in Nederland of Frankrijk ziet er hetzelfde uit.

• **AD:** De verslaglegging (structuur en inhoud) van een onderzoek is min of meer gelijk in alle drie landen. De hybride beeldvorming wordt in

alle drie landen grotendeels in het gehele spectrum gerepresenteerd. De collega's zijn hele aardige en goede specialisten.

∗ **FM:** In alle drie de landen staat de patiënt centraal en worden er onderzoekslijnen door multidisciplinaire teams gevormd.

Hoe beoordeelt u de ambitie van de verschillende landen op het gebied van Europese samenwerking? Kunt u daar een (positief of negatief) voorbeeld van geven?

▸ **EQ:** Ambitie tot Europese samenwerking is er zeker, er zijn alleen ook vele drempels. Drempels tot bijvoorbeeld het opzetten van academische internationale studies zijn onder andere de kosten en de wet- en regelgeving omtrent medisch wetenschappelijke onderzoek die per land verschillen. Het Franse financieringssysteem voor academisch medisch wetenschappelijk onderzoek, PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), laat geen financiering van buitenlandse centra toe.

∗ **FM:** Alle drie landen hebben een hoge ambitie voor internationale samenwerking, toch zijn mijns inziens België en Nederland succesvoller en professioneler toegerust om EU projecten binnen te halen.

Hoe beoordeelt u het innovatief klimaat van de verschillende landen? Zijn er bepaalde factoren aan te wijzen die dit klimaat beïnvloeden?

▸ **EQ:** Frankrijk is een groot land en kent zeer sterke nationale netwerken in de geneeskunde, die het innovatief klimaat sterk bevorderen. Deze netwerken hebben een grote armslag als het gaat om specifieke expertises, bijvoorbeeld op het gebied van zeldzame ziekten of ingrepen, en het organiseren van grootschalig wetenschappelijk onderzoek. Zo is Unicancer, de overkoepelende federatie van de 18 Franse kankerinstituten, de grootste promoteur in Europa van academische klinische trials, groter dan de EORTC. Toen ik hier in 2012 kwam werken was ik sterk onder de indruk van het nationale netwerk Tuthyref, het nationale netwerk voor refractaire schildklierkanker, met een tweewekelijkse tumorwerkgroep per videoconferentie en meerdere nationale klinische trials die in toptijdschriften worden gepubliceerd (NEJM, JCO).
Verder krijgen preventie en ecologie binnen de geneeskunde hier meer aandacht.

• **AD:** Er bestaat de behoefte voor een hybride beeldvorming in alle drie landen waar ik heb gewerkt. Met de ontwikkeling van de SPECT en PET infrastructuur en de mogelijkheden, die de in getal toenemende cyclotron installaties bieden, wordt de moleculaire beeldvorming ook toegankelijker. Grote verschillen tussen de afzonderlijke landen zie ik niet.

∗ **FM:** Nederland, België en ook Duitsland zijn drijvende krachten in de innovatie binnen Nucleaire Geneeskunde, denk aan PRRT, PSMA, FAPI en ook medische fysica.
De geneesmiddelenwet in Nederland en de situatie van heel strikte regelgeving op het gebied van radiofarmaca productie is een beperking voor de snelle translatie van innovatieve ideeën binnen moleculaire beeldvorming en therapie. In Duitsland is nu ook een toename van wettelijke beperkingen te zien, dit maakt opstarten/initiëren van fase 2 en 3 studies duidelijk moeilijker.

Hoe is de financieringsstructuur van de reguliere klinische NG zorg opgebouwd?

▸ **EQ:** Reguliere NG zorg wordt door de zorgverzekering vergoed.

• **AD:** Bulgarije: Eén grote staats zorgverzekeraar betaalt voor alle PET/CT onderzoeken, ook voor deze verricht in privéklinieken, maar de indicatie moet kloppen en een histologisch resultaat is verplicht om de scan door te laten gaan. Alle andere onderzoeken worden ook gefinancierd door de staats zorgverzekeraar - ook de NG behandelingen en onderzoeken in privéklinieken.

Oostenrijk: ook hier zijn er meerdere verschillende zorgverzekeraars, de kosten voor de NG onderzoeken worden dus tussen de verschillende zorgverzekeraars en het land verdeeld. Een histologisch onderzoek voorafgaand aan het uitvoeren van een PET/CT is niet verplicht.

∗ **FM:** In alle drie landen via een algemene gezondheidsverzekering, in Duitsland is er additioneel de privé-verzekering, die maakt circa 20% van het budget uit. Ambulante zorg in Duitsland gaat vaak via privé-maatschappijen. Universitaire inrichtingen hebben duidelijk minder ambulante zorg dan in Nederland of België.

Wat is uw oordeel over de kwaliteit van zorg in het algemeen en de NG zorg in het bijzonder in de verschillende landen?

▸ **EQ:** De kwaliteit van zorg is over het algemeen goed. Een belangrijk verschil in organisatie is dat de eerste lijn 's avonds en 's nachts slecht vertegenwoordigd is waardoor er een grote toeloop op de SEH kan zijn. De kwaliteit van oncologische zorg in de kankercentra is goed en scoort hoog op de internationale ranglijsten. De kwaliteit van NG zorg is goed.

• **AD:** Redelijk goed met elkaar vergelijkbaar, voor zover mijn ervaring deze mening kan ondersteunen.

∗ **FM:** Kwaliteit van zorg is grosso modo vergelijkbaar in alle drie

landen en op zeer hoog niveau. Beschikbaarheid (in het bijzonder kortere wachttijden) is in Duitsland iets hoger dan in de andere twee landen.

Waar liggen volgens u mogelijkheden om de zorg in het algemeen en de Europese samenwerking in het bijzonder te verbeteren?

▸ **EQ:** Wat een brede vraag! Laten we de pandemie als les nemen: mens, dier en omgeving zijn nauw met elkaar verbonden. Ziekten houden zich niet aan landsgrenzen. Bovendien versterken ziekten de ongelijkheid binnen de samenleving en tussen landen/werelddelen. Passend beleid om de gezondheid en zorg voor iedereen te verbeteren moet noodzakelijkerwijs uit brede, wereldwijde samenwerkingsverbanden voortkomen.

• **AD:** Voor zover ik weet bestaan er geen of weinig tele-nucleaire geneeskundige mogelijkheden, waarbij veel tele-radiologische afdelingen al lang bestaan en probleemloos functioneren. Tele-nucleaire geneeskunde zou theoretisch kunnen bijdragen tot een uitwisseling van informatie en ervaring, maar ook met betrekking tot het gemakkelijk verkrijgen van een second / expert opinie.

Zou het bestaan van een uniforme opleiding nucleaire geneeskunde voor alle Europese landen aspecten zoals kennisuitwisseling, leerstages, specifieke expertises en gezamenlijke evaluatieprojecten bevorderen?

▸ **EQ:** Het uniformiseren van de opleiding nucleaire geneeskunde binnen Europa lijkt een utopie, zeker nu de opleiding in sommige landen deel uitmaakt van de radiologie, zoals in Nederland, terwijl het in andere landen, zoals Frankrijk, los staat van de radiologie. Het organiseren van kennisuitwisseling en deelstages binnen Europa daarentegen lijkt haalbaar. Bepaalde onderwijsmodules binnen de opleiding zouden op Europees niveau georganiseerd kunnen worden per videoconferentie. De blik verruimen in het buitenland middels een stage en die kennis vervolgens mee naar huis nemen is ook zeer waardevol. Als we innovatie hoog in het vaandel hebben staan in de nucleaire geneeskunde dan is het aanbieden van stages in het buitenland een logische stap. Daarbij moet natuurlijk wel voorkomen worden dat de AIOS geconfronteerd worden met een administratieve rompslomp à la De Twaalf Werken van Asterix.

• **AD:** Ja ik denk dat dit tot verbetering van de nucleaire geneeskunde zal leiden. Men moet desondanks de specifieke situatie in de verschillende landen in het oog houden. Sommige aspecten van de nucleaire geneeskunde zijn in verschillende landen tussen de andere specialismen verdeeld.

∗ **FM:** Dat zou zeker een aspect zijn, op dit moment is het niet meer eenvoudig mogelijk met de Nederlandse common trunk opleiding tot Nucleair Radioloog in andere landen als Nucleair Geneeskundige te werken. In Duitsland wordt hier bijvoorbeeld minimaal twee jaar additionele opleiding binnen het vak gevraagd.

Kan het vak worden versterkt door het functioneren van Europese netwerken betreffende specifieke gebieden van de nucleaire geneeskunde?

▸ **EQ:** Natuurlijk bestaan er al Europese netwerken op specifieke gebieden, binnen de EANM, of ENETS bijvoorbeeld, maar het feit dat je deze vraag stelt wil zeggen dat je het huidige kader onvoldoende vindt. Profiteren van de expertise van buitenlandse collega's, bijvoorbeeld in de zorg voor patiënten met een bepaalde ziekte, zou heel waardevol zijn, maar mag je het advies van een arts, hoe bekwaam ook, die niet geregistreerd staat in jouw land opnemen in een patiëntendossier? Europese samenwerking voor het opzetten en uitvoeren van trials omtrent nieuwe radiofarmaca zou ook heel waardevol zijn en kan de kwaliteit en impact van deze trials alleen maar bevorderen. In onze genderstudies naar auteurs van wetenschappelijke publicaties in de nucleaire geneeskunde hebben we geconstateerd dat internationale, en zelfs multicenter samenwerkingen vrij zeldzaam waren. Veel studies komen uit één centrum. Het is hoog tijd dat dit verandert en dat we het doen van onderzoek in ons kleine hoekje verminderen ten gunste van samenwerking. Dit wil ook zeggen: minder individualisme en meer altruïsme in de wetenschap. Ter bevordering van samenwerking zouden alle auteursposities van een publicatie gelijkwaardig gevaloriseerd moeten worden, en zouden meerdere PI's per project mogelijk moeten zijn. Dit laatste komt ook meer overeen met de werkelijkheid. Ik bedoel, wie orkestreert er nu in zijn eentje een klinische studie?

∗ **FM:** Hier heeft de EANM (bijvoorbeeld EARL) al een belangrijke rol in het kader van standaardisatie en richtlijnen. Persoonlijk denk ik dat een internationale samenwerking in het bijzonder bij planning en toepassing van nieuwe diagnostiek en therapieën de translatie zou kunnen versnellen.

Welk zorggerelateerd onderwerp zou in het land van uw huidige dienstverband meer aandacht verdienen op de politieke agenda?

▸ **EQ:** Mag ik een breder antwoord geven? Op elke politieke agenda zouden preventie, 'global health' en milieu en gezondheid prioriteit moeten hebben. In het verleden zijn de grootste vooruitgangen in de volksgezondheid binnen

de preventieve gezondheidszorg geboekt, en ik verwacht dat dat in de toekomst niet veel anders zal zijn.

• **AD:** Het PET-netwerk uitbreiden in het bijzonder in de Alpengebieden - Salzburg, Tirol.

∗ **FM:** In Nederland de vergoeding van therapieën en invoering van DOT-producten voor nucleaire geneeskunde/radiologie, waarbij er een mogelijkheid is dat nucleair geneeskundigen of radiologen als hoofdbehandelaar kunnen fungeren, niet alleen voor de nucleair geneeskundige behandelingen, maar ook voor interventieradiologie.
In Duitsland is de vergoeding van PET-onderzoeken op dit moment nog beperkt tot enkele indicaties, hier zou een bredere acceptatie door de verzekeringsmaatschappijen een grote stap vooruit betekenen. ♦

VERKORTE BIJSLUITER
VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection
Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).
Voor volledig informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.
Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN: Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (^{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. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE 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:** Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (^{18}F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. Wijze van toediening: VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (^{18}F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstof(fen). **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: 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 Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare Mrof CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (^{18}F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervorming, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente gecoregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PETradioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmacon bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbeperkt dieet volgen. **BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN:** Anafylactoïde reactive, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrxie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode:V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiter gedateerd 11 maart 2020.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of Tel. (+31) 040 2991000.

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

© 2020 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

SHINE Europe: Innovatief initiatief om vanuit Veendam belangrijke medische isotopen te produceren voor Europa

H. Buurlage, MSc
General Manager European Operations, SHINE B.V.

Op 19 mei 2021 maakte SHINE Technologies bekend dat het Veendam heeft uitgekozen als vestigingsplaats voor haar Europese medische isotopenfabriek. Dit markeerde het einde van een selectieproces van meerdere jaren, waarbij meer dan vijftig sites in heel Europa werden beoordeeld.

De komst van SHINE naar Veendam is van belang voor zowel de nucleaire geneeskunde als voor de vele miljoenen patiënten in Nederland en Europa. Medische isotopen vormen een cruciale schakel in de keten van de opsporing en behandeling van hart- en vaatziekten, vele kankers en vele andere ernstige ziekten. Het belang van de tijdige productie van voldoende medische isotopen binnen de eigen landsgrenzen is daarmee evident. De coronacrisis heeft nog eens aangetoond hoe belangrijk de leveringszekerheid van medische hulpmiddelen c.q. medicijnen is. SHINE wil met haar komst naar Veendam bijdragen aan het op de kortst mogelijk termijn waarborgen van de leveringszekerheid van medische isotopen in Nederland en Europa. De productiefaciliteit van SHINE Europe zal in eerste instantie gericht zijn op de productie van ^{99}Mo. Echter, de technologie van SHINE Europe kan en zal ook worden gebruikt om daarna een breed scala aan andere (diagnostische en therapeutische) medische isotopen te produceren, waaronder ^{131}I, ^{133}Xe en ^{177}Lu. Zo onderkent SHINE het potentieel ^{177}Lu om een revolutie teweeg te brengen in de behandeling van kankerpatiënten en is het op haar campus in Janesville al begonnen met de productie van ^{177}Lu.

Wanneer de fabriek in Veendam voltooid is, zal deze naar verwachting in staat zijn om het dubbele van de Europese patiëntenbehoefte aan ^{99}Mo te produceren. In combinatie met de capaciteit van SHINE's Amerikaanse fabriek, zullen de twee fabrieken in staat zijn om zeventig procent van de wereldwijde patiëntenbehoefte te produceren. De bouw van de fabriek in Veendam zal naar verwachting in 2023 beginnen. SHINE Europe verwacht dat de commerciële productie in Veendam eind 2025 zal beginnen.
Vanaf dat moment is het risico van beperkte leveringszekerheid veroorzaakt door reactorgerelateerde isotopenproductie naar alle waarschijnlijkheid verleden tijd. De SHINE-techniek en de komst hiervan naar Veendam biedt zicht opleveringszekerheid van zowel diagnostische als therapeutische medische isotopen voor Europese patiënten binnen vijf jaar.

Innovatieve compacte versnellertechnologie

Tot nu toe worden medische isotopen wereldwijd nog vooral geproduceerd met behulp van kernreactoren. SHINE maakt medische isotopen met haar innovatieve versnellerstechniek, waardoor het productieproces veiliger en schoner, maar ook betrouwbaarder en kosteneffectiever, is dan de huidige productietechniek met kernreactoren. De fabriek in Veendam zal met een oppervlakte van een half voetbalveld een compacte omvang hebben. In de fabriek worden acht versnellers op een rij geplaatst. Hierin worden de medische isotopen op een zeer veilige manier in een gesloten systeem geproduceerd.

Om de medische isotopen te produceren wordt in de versnellers van SHINE een kleine hoeveelheid uranium gesplist. Het materiaal dat hierbij vrijkomt, wordt gebruikt in onder anderen onderzoek naar kanker en de behandeling ervan. Door de nieuwe SHINE-techniek

V.l.n.r. Greg Piefer CEO SHINE & Harrie Buurlage Vice-president SHINE Europe

zijn er honderdmaal minder uraniumsplitsingen nodig dan bij een reactor, daarmee is de fabriek veel veiliger. Bovendien ontstaat er op deze wijze significant minder hoog radioactief afval.

Nederland logistiek voordelig en innovatief

De keuze voor een Europese fabriek in Nederland heeft te maken met de ligging en met de innovatiekracht van ons land. Nederland ligt logistiek gunstig als het gaat om de levering van medische isotopen in geheel Europa. Bovendien heeft Nederland veel ervaring met de productie van medische isotopen door uraniumsplijting. Dit gebeurt nu al in Petten volgens duidelijke regelgeving en een streng toezicht door de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS). Ook afvalverwerking is in Nederland op een zeer veilige manier geregeld door de Centrale Organisatie Voor Radioactief Afval (COVRA). Daarnaast is Nederland koploper als het gaat om onderzoek naar het toepassen van radiotherapie. SHINE zal op een gelijk speelveld gaan concurreren met onderzoeksreactoren in Europa en de wereld. Daarnaast zal SHINE regionaal gebruik maken van de kennis van de Rijksuniversiteit Groningen en de Hanzehogeschool en van de ervaring die het Kernfysisch Versnellersinstituut in Groningen heeft.

EU Beating Cancer Plan

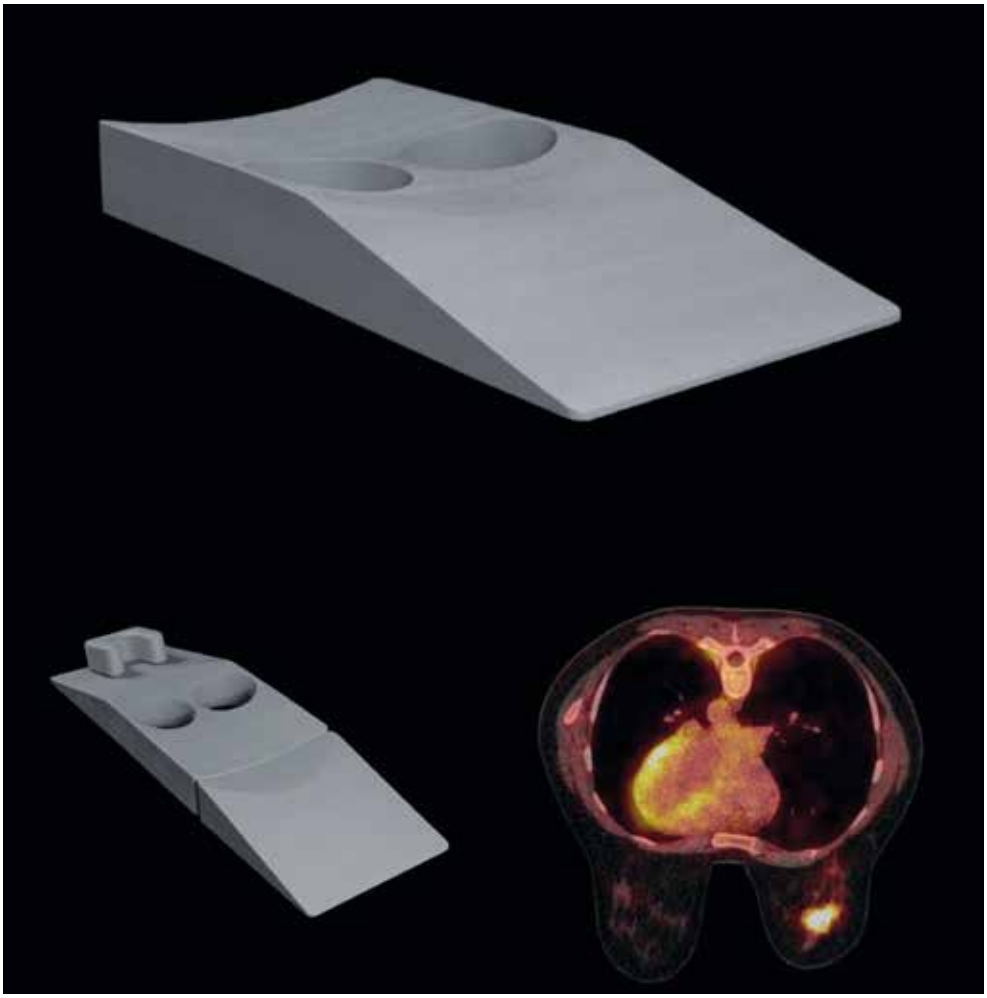
Binnenkort zal de Amerikaanse fabriek naast de huidige leveringen van ^{177}Lu de zeer belangrijke medische isotopen ^{99m}Mo en ^{131}I produceren. SHINE verwacht dat het, vanaf het moment dat beide productiefaciliteiten operationeel zijn, in staat zal zijn om zelfstandig in zeventig procent van de wereldwijde vraag naar ^{99}Mo isotopen te voorzien. De verwachting is dat dankzij het gebruik van ^{177}Lu de levensverwachting en de kwaliteit van leven voor honderdduizenden kankerpatiënten worden verlengd en verbeterd. Andere therapeutische isotopen die SHINE naar verwachting kan produceren zijn onder andere: ^{131}I, ^{166}Ho, ^{90}Y en ^{225}Ac. Kortom, SHINE verwacht dat alle door de Europese medische gemeenschap erkende belangrijke medische isotopen met haar versnellertechnologie kunnen worden gemaakt.

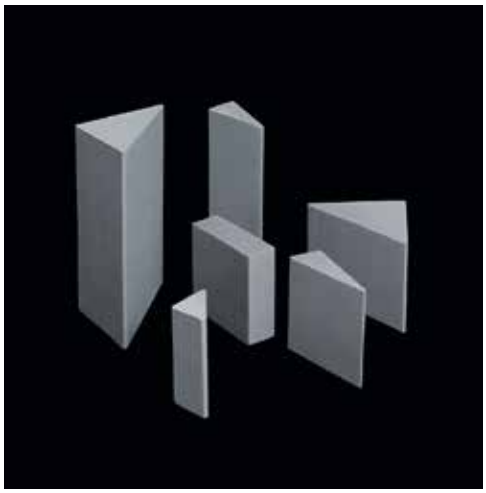
SHINE streeft naar een stabiel en flexibel aanbod van deze cruciale isotopen binnen een afzienbare termijn. Dit streven sluit naadloos aan bij de Europese ambitie om leveringszekerheid van medische isotopen binnen de EU te waarborgen, zoals beschreven in het recent gepubliceerde EU Beating Cancer Plan.

Samen met medische en academische gemeenschap

Zoals vermeld heeft de nabijheid van de Rijksuniversiteit Groningen, het UMCG en het Kernfysisch Versnellersinstituut in Groningen een belangrijke rol gespeeld bij de keuze voor Veendam als vestigingsplaats voor SHINE Europe. SHINE stelt zich nadrukkelijk tot doel om samen met deze, en natuurlijk ook andere geinteresseerde medisch-wetenschappelijke, instellingen en organisaties in Nederland en Europa innovatief onderzoek te doen dat bijdraagt aan verdere ontwikkeling van nucleaire geneeskunde. SHINE's deur staat hiervoor open!

harrie.buurlage@shinemed.com ♦



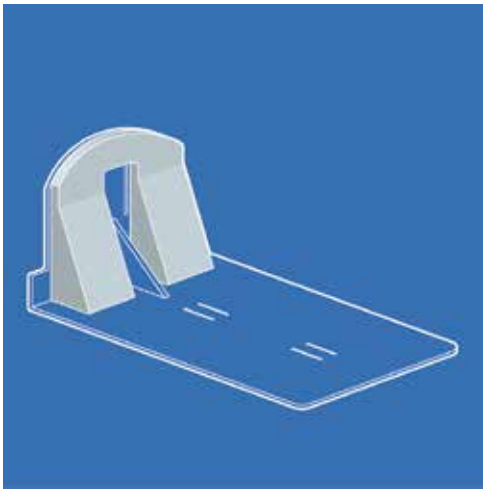


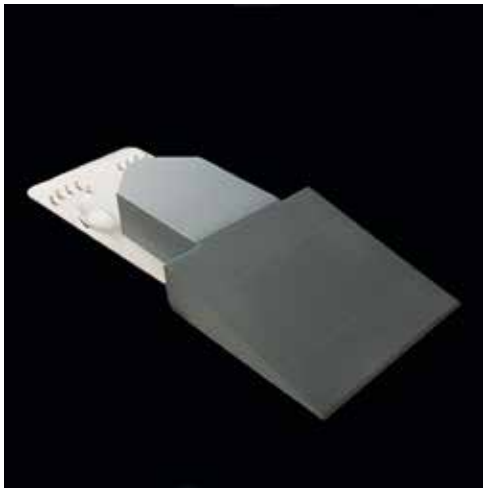
VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

info@for-med.nl | www.for-med.nl

FOR MED



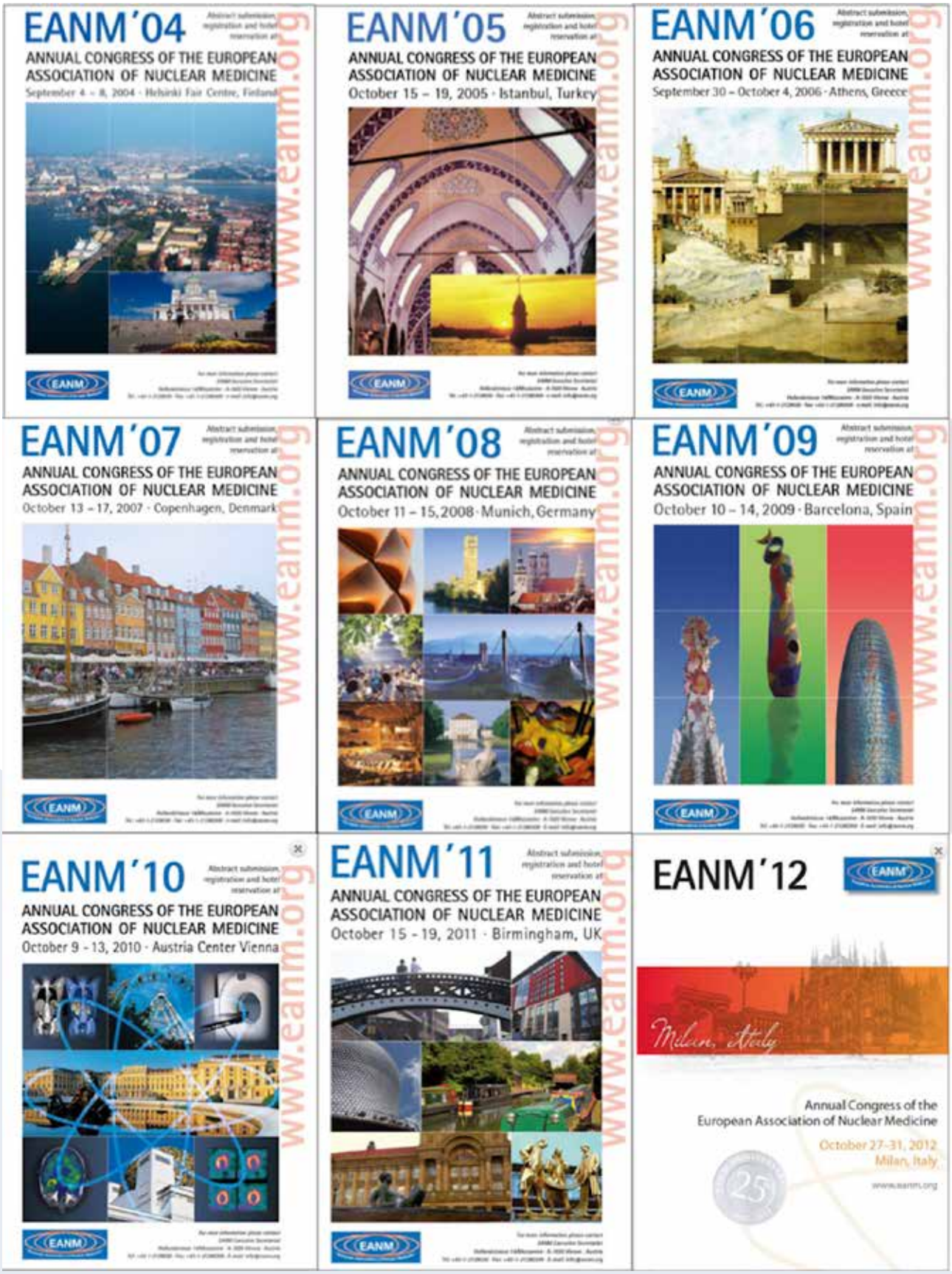


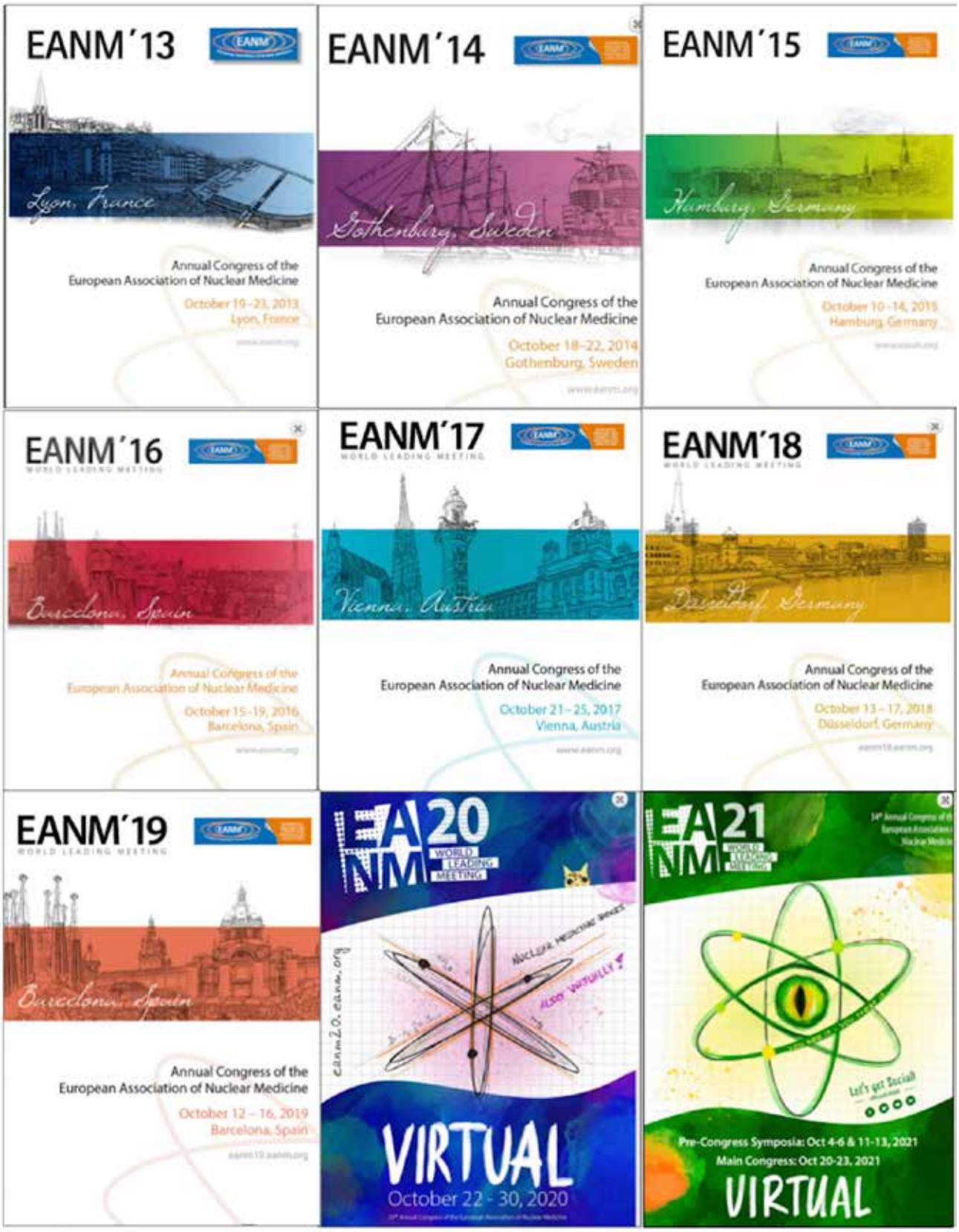
Van fysiek naar virtueel: EANM-congressen door de jaren heen

Van 20 tot 23 oktober 2021 vond het 34ste congres van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) plaats. Het congres werd volledig virtueel gehouden en de wetenschappelijke sessies konden worden gevolgd via diverse kanalen. Dit jaar werden vanuit 59 landen 1272 abstracts ingezonden met Nederland op de vijfde plaats met 5,9% van de 1088 geaccepteerde abstracts. In vergelijking met 2020, ook een virtueel gehouden congres, waren er minder livestream sessies maar dit werd ruimschoots gecompenseerd door een uitgebreid programma met presentaties die tot 31 december a.s kunnen worden bekeken na inloggen op de internetsite van het congres (https://www.eanm-virtual.org/en/booth/808/).

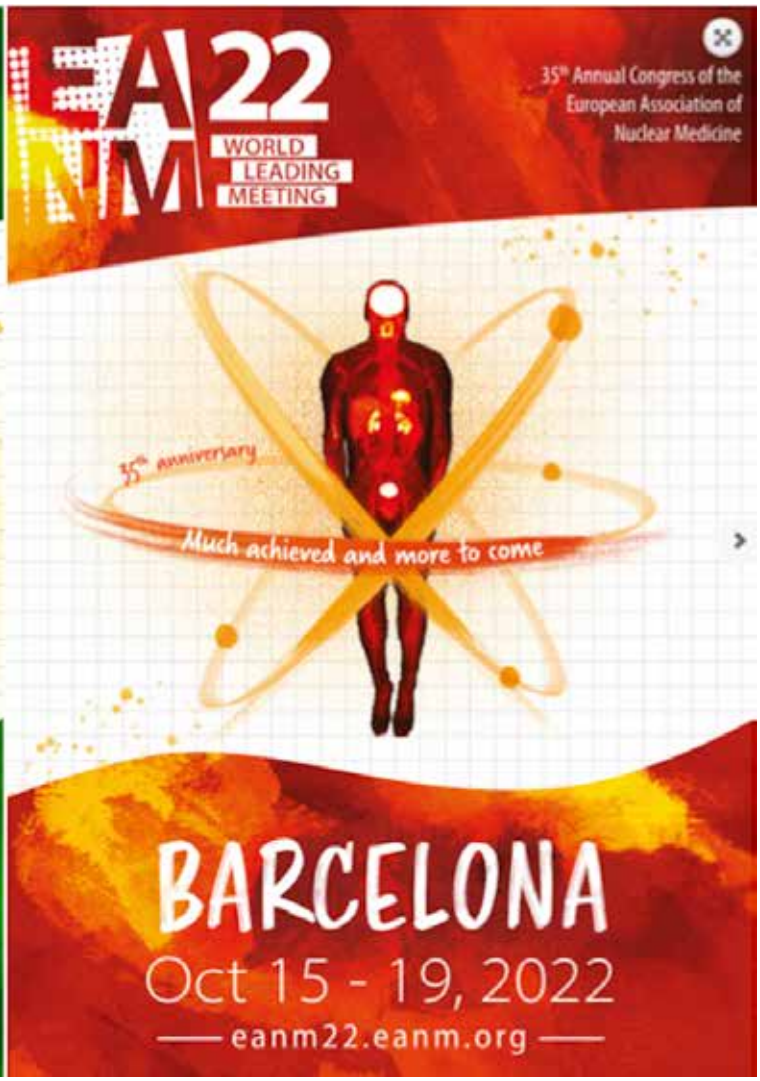
Congressen van de EANM worden jaarlijks gehouden vanaf 1988. Vóór dat jaar werden aparte congressen van de *Society of Nuclear Medicine Europe* en de *European Nuclear Medicine Society* gehouden. Na fusie van deze twee organisaties in Londen in 1985 werd het eerste EANM-congres in Milaan in 1988 gehouden. In 1990 en 2003 was Amsterdam de stad van het congres. In 2007 was het aantal deelnemers 4.567. Dit groeide tot 6.955 voor het congres van Barcelona in 2019, zoals te zien is op de hieronder vertoonde foto van de openingsvergadering. Het EANM-congres keert terug naar Barcelona in 2022. Naar verwachting fysiek.

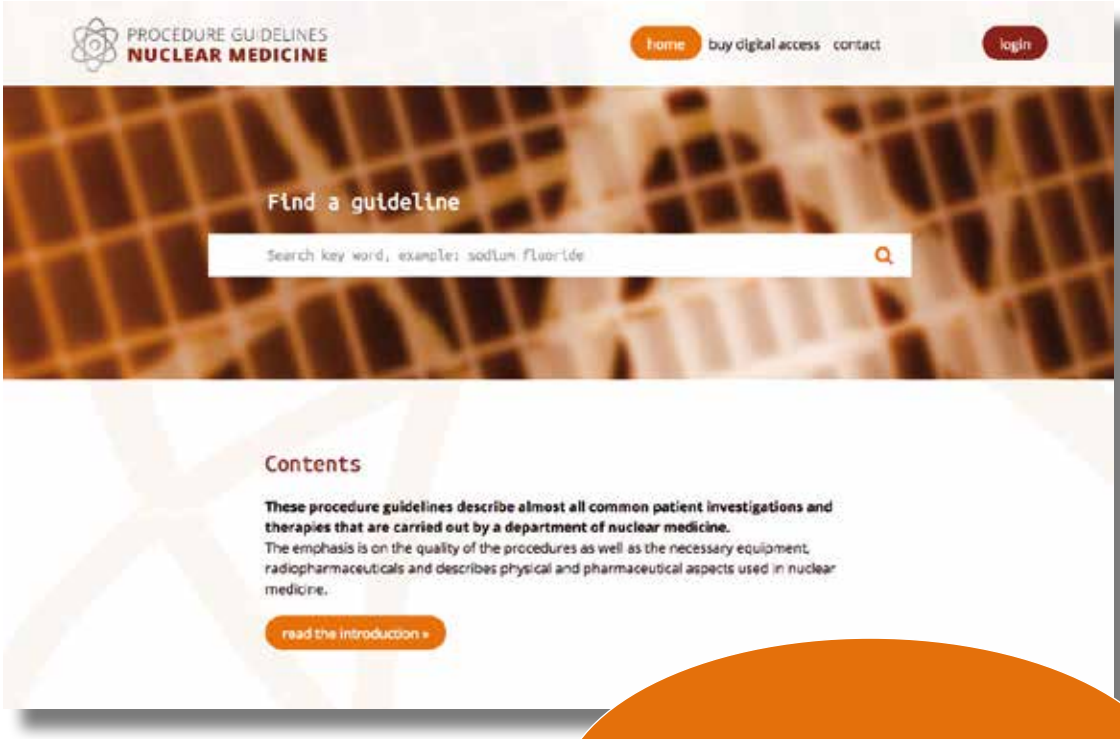
Een overzicht met een collage van de posters van de verschillende EANM-congressen vanaf 2004 wordt weergegeven op de volgende bladzijden. ♦


EANM'04
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
September 4 – 8, 2004 · Helsinki Fair Centre, Finland
www.eanm.org
EANM'05
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 15 – 19, 2005 · Istanbul, Turkey
www.eanm.org
EANM'06
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
September 30 – October 4, 2006 · Athens, Greece
www.eanm.org
EANM'07
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 13 – 17, 2007 · Copenhagen, Denmark
www.eanm.org
EANM'08
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 11 – 15, 2008 · Munich, Germany
www.eanm.org
EANM'09
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 10 – 14, 2009 · Barcelona, Spain
www.eanm.org
EANM'10
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 9 - 13, 2010 · Austria Center Vienna
www.eanm.org
EANM'11
ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE
October 15 - 19, 2011 · Birmingham, UK
www.eanm.org
EANM'12
Milan, Italy
Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
October 27-31, 2012
Milan, Italy
www.eanm.org


EANM'13
Lyon, France
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 19-23, 2013
Lyon, France
EANM'14
Gothenburg, Sweden
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 18-22, 2014
Gothenburg, Sweden
EANM'15
Hamburg, Germany
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 10-14, 2015
Hamburg, Germany
EANM'16
Barcelona, Spain
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 15-19, 2016
Barcelona, Spain
EANM'17
Vienna, Austria
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 21-25, 2017
Vienna, Austria
EANM'18
Düsseldorf, Germany
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 13-17, 2018
Düsseldorf, Germany
EANM'19
Barcelona, Spain
Annual Congress of the
European Association of Nuclear Medicine
October 12 - 16, 2019
Barcelona, Spain
EANM'20
WORLD LEADING MEETING
eanm20.eanm.org
VIRTUAL
October 22 - 30, 2020
EANM'21
Pre-Congress Symposia: Oct 4-6 & 11-13, 2021
Main Congress: Oct 20-23, 2021
VIRTUAL

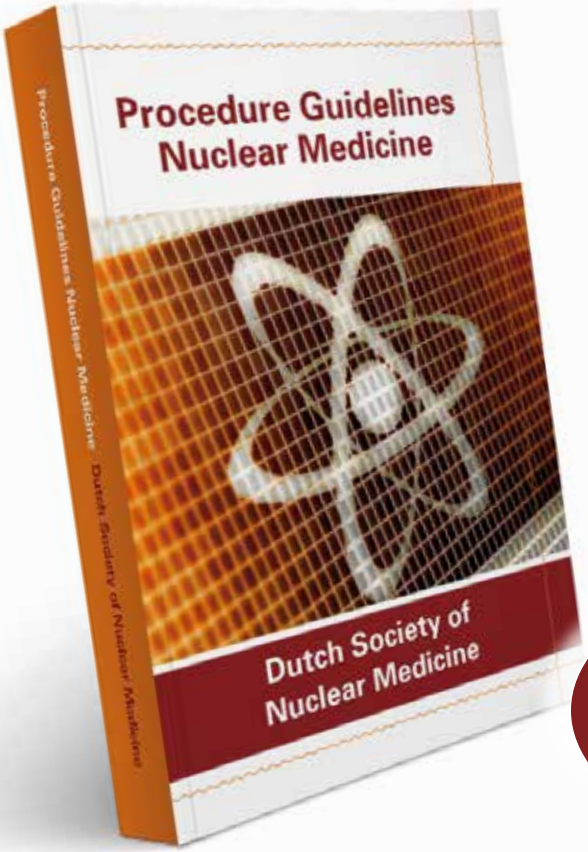
EANM 21
WORLD LEADING MEETING
VIRTUAL
you see it - you treat it
On-Demand Access:
until Dec 31, 2021
eanm21.eanm.org


EANM 22
WORLD LEADING MEETING
35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
35th anniversary
Much achieved and more to come
BARCELONA
Oct 15 - 19, 2022
eanm22.eanm.org



guidelinesnuclearmedicine.com

digitaal beschikbaar
voor leden van NVNG



ISBN:	ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever:	Kloosterhof Neer B.V.
Omvang:	780 pagina's
Uitvoering:	garengenaaid
Prijs:	€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten)
	€ 79,50 (excl. verzendkosten)

€ 53

(voor leden NVNG)

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 4, 22 december 2021

UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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

Hoofdredacteur
dr. B.F. Bulten
b.bulten@skbwinterswijk.nl
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie
drs. B. Bosveld
drs. J. Emmering
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Interviews vallen onder verantwoordelijkheid van de redactie

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. 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 44
Nummer 1: 23 maart 2022
Nummer 2: 22 juni 2022
Nummer 3: 21 september 2022

Aanleveren kopij, jaargang 44
Nummer 1: 1 januari 2022
Nummer 2: 1 april 2022
Nummer 3: 1 juli 2022

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

2022

EANM Focus 4 - Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours
3 - 5 February, 2022, Hotel Meliá Sevilla, Seville, Spain,
https://focusmeeting.eanm.org

APCCC 2022 – Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (Hybrid Event)
28 - 30 April, 2022, Lugano, Switzerland,
https://www.apccc.org

ESMO Breast Cancer Congress 2022
3 - 5 May, 2022, Berlin, Germany (will also provide online access),
https://www.esmo.org/meetings/esmo-breast-cancer-2022

ANZSNM 2022 - 52nd Annual Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine (ANZSNM)
13 - 15 May, 2022, Brisbane Convention and Exhibition Centre, Brisbane, Australia,
http://www.anzsnmconference.com/ANZSNM2022/

BNMS Spring Meeting 2022. British Society of Nuclear Medicine
16 - 18 May, 2022, Glasgow, United Kingdom,
https://www.bnms.org.uk/events/EventDetails.aspx?id=1316929&group=

SNMMI 2022 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging
11 - 14 June, 2022, Vancouver Convention Centre, Vancouver, British Columbia, Canada,
https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=67702

WFNMB 2022 - 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology
7 - 11 September, 2022, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan,
http://www2.c-linkage.co.jp/wfnmb2022/

EANM 2022, 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
15 - 19 October, 2022, Barcelona, Spain,
https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/

ESRR'22 - 20th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals
24 - 27 November, 2022, Verona, Italy, https://www.esrr.info

RSNA 2022 - Radiological Society of North America, Annual Meeting
27 November - 1 December, 2022, McCormick Place, Chicago, 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

Kwaliteit van leven is voor elke kankerpatiënt van essentieel belang. Xofigo® verlengt de overleving en verbetert daarnaast de kwaliteit van leven bij mCRPC patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen[1*]. In de afgelopen 6 jaar is er in Nederland veel praktijkervaring opgedaan met Xofigo®[2]. Bayer werkt ook in de toekomst graag samen met u aan een beter leven voor uw patiënten met kanker.

1. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.
2. S. Badrising, R. Louhanepessy, V. van der Noort, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. Int J Cancer. 2019 Dec 25. doi: 10.1002/ijc.32851.

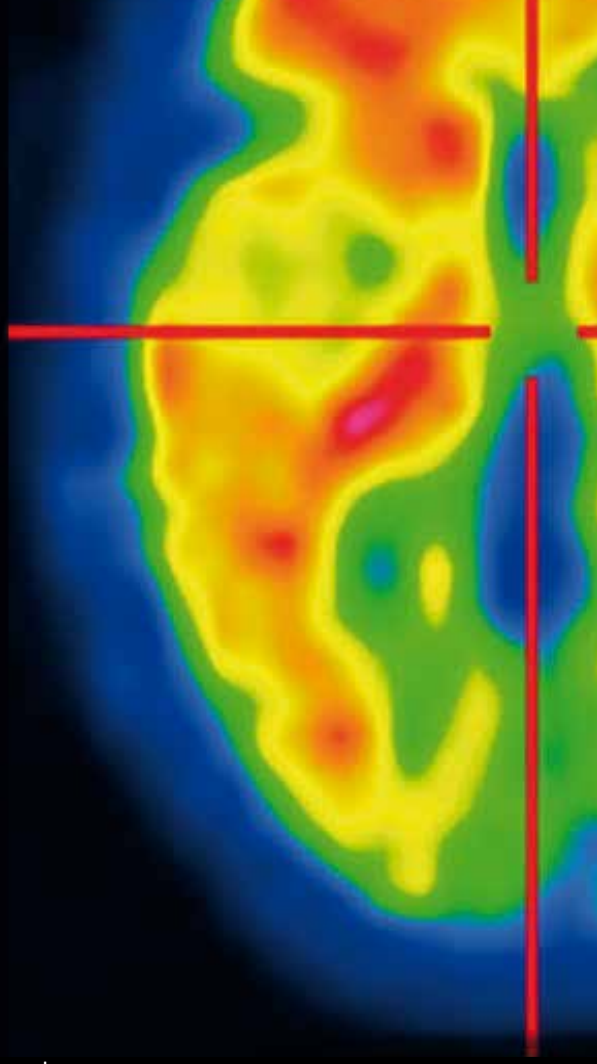
* Xofigo monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling, SmPC Xofigo® (radium-223), 04/2020.

Confidence through experience

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride

PP-XOF-NL-0079-2

The value of colour scaling



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

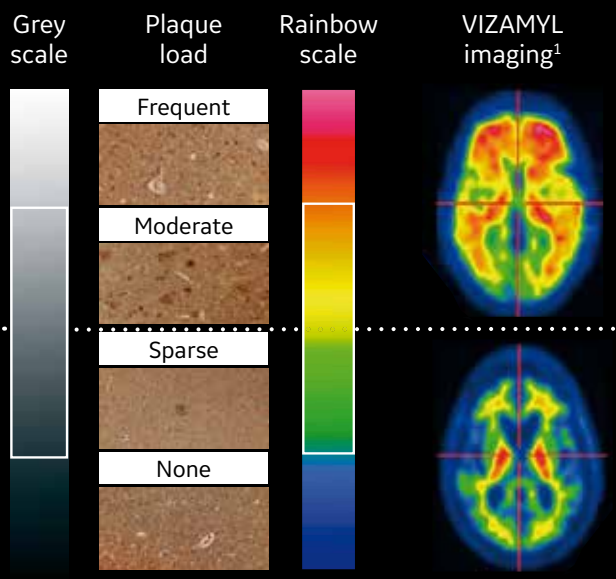
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments[2]

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), January 2020.
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

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

VIZAMYL™
Flutemetamol (^{18}F) Injection