tijdschrift voor

# NUCLEAIRE GENEESKUNDE

## THEMANUMMER 2024
## CARDIOLOGIE EN NEUROLOGIE

46e jaargang 2024 nummer 4 issn 1381 - 4842

GE HealthCare

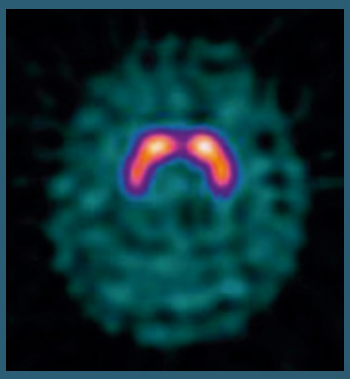
# Data-powered detection

## For a diagnosis you can count on

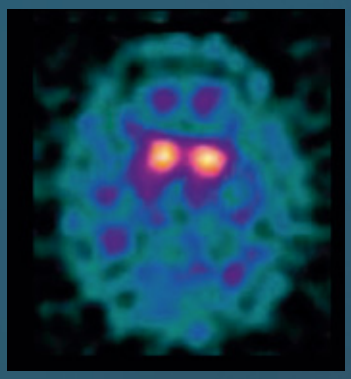
DaTSCAN™
IOFLUPANE ($^{123}$I)

DaTQUANT™
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

### Trusted Imaging with DaTSCAN™ Powered by DaTQUANT™



**NORMAL SCAN**
No evidence of striatal neurodegeneration



**ABNORMAL SCAN**
Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

Click here to register for access to our **educational webinar platform**

http://bit.ly/49j6CBP

**Prescribing information**
Please click here for DaTSCAN prescribing information

**Reporting adverse events**
GE HealthCare has a legal and ethical responsibility to protect the public health and therefore we ensure safety and efficiency for our products. In order to do so, we collect reports about suspected adverse events that the patients experience during or after they are exposed to our products. We also collect information about special situations (such as exposure during pregnancy, overdose, etc.) as well as customer complaints and other views from customers about our products.

To report a suspected adverse event/special situation, customer complaint or just to share your views about our products, please contact: For Netherlands: Customerservice.eindhovennl@gehealthcare.com I Phone: +31(0)402991111

© 2024 GE HealthCare.
DaTQUANT and and DaTSCAN are trademarks of GE HealthCare.
GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

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

12-2024 JB00421NL/OS THE NETHERLANDS

# INHOUD


**Focal ischemia on [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT after stent placement: two cases**
*R.J.J. Knol, M. van der Zant, M. Wondergem, S.V. Lazarenko* 3431

**Enquête nucleair cardiologische beeldvorming in Nederland**
*K.P. Koopmans, H.J. Verberne, A. Scholtens, P. Raijmakers, R.J.J. Knol, S.V. Lazarenko, M.E. Hol, A.J.A.T. Braat, R.H.J.A. Slart* 3434

**CT van het hart, door iedere radioloog** 3440
*R.W. van Hamersvelt, H.P. Stallmann*

**[$^{18}$F]FET-PET gestuurd management van pseudoprogressie bij glioblastomen**
*V. Ruijters, T. Snijders, M. Lam, N. Tolboom* 3444

**Toegevoegde waarde van tau-PET bij diagnostische onzekerheid: opzet en methodologie van het TAP-TAU onderzoek**
*J.F. Somsen, M.R. Vermeiren, G. Luurtsema, F.E. Reesink, J.J. de Vries, N.A. Verwey, L. Hempenius, N. Tolboom, G.J. Biessels, J.M. Biesbroek, M.W. Vernooij, H. Seelaar, E.M. Coomans, C.E. Teunissen, A.W. Lemstra, A.C. van Harten, L.N.C. Visser, W.M. van der Flier, E.M. van de Giessen, R. Ossenkoppele* 3448

**De Dutch Parkinson Cohort (DUPARC) studie**
*E. de Meyer, S. van der Zee, S. Slingerland, A.K. Dortmond, G.N. Stormezand, S.K. Meles, T. van Laar* 3456

**Zoektocht naar de neurobiologische basis voor long COVID: de VeCosCO studie**
*D. Visser, S.S.V.Golla, X. Palard-Novello, S.C.J. Verfaillie, A. Verveen,E. van de Giessen, P.T. Nieuwkerk, R.C. Schuit, M. Kassiou, A.D. Windhorst, S. Biere-Rafi, B. Appelman, M. van Vugt, F. Barkhof, B.N.M. van Berckel, R. Boellaard, H. Knoop, N. Tolboom* 3460

**Onderzoeker in de kijker: Interview met prof. Jan Booij** 3464

**Even voorstellen, de themagroep cardiovasculair** 3466

**Cursus- en congresagenda** 3467

# Themanummer: cardiologie en neurologie

Op het Europese congres van de EANM werd onlangs gesproken over 'wellicht wel de meest kansrijke' periode voor de nucleaire geneeskunde. Hierbij speelden met name ontwikkelingen op gebied van theranostics en techniek een hoofdrol, maar in dit themanummer hebben we graag aandacht voor cardiologische en neurologische nucleaire toepassingen. Meer dan veertig jaar na de in *Nature* gepubliceerde eerste visualisatie van het dopaminerge systeem in de levende mens met PET, is er nog steeds veel interesse in het afbeelden van neurotransmittersystemen. Met professor Jan Booij, zeer ervaren in o.a. onderzoek met neuroreceptoren, blikken we terug op en kijken we vooruit naar belangrijke ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming in de neuropsychiatrie, in het bijzonder het dopaminerge systeem.

Daarnaast richten we ons op enkele belangrijke multicenterstudies die net zijn gestart of in de zeer nabije toekomst zullen starten. In de opzet van de TAP-TAU studie wordt beschreven hoe de meerwaarde van Tau PET imaging zal worden aangetoond in een klinisch uitdagende patiëntengroep. De bevindingen van deze studie worden mogelijk nog relevanter met de introductie van ziektemodificerende therapieën. Datzelfde geldt voor de uitkomsten van de DUPARC studie, een initiatief uit Groningen waarbij een grote groep *de novo* Parkinsonpatiënten uitgebreid wordt gekarakteriseerd op verschillende domeinen, onder andere met dopaminerge en cholinerge beeldvorming, hetgeen veel mogelijkheden biedt voor de ontdekking en validatie van biomarkers.

Aan de andere kant zijn er ook technieken die al langere tijd worden gebruikt, maar nog altijd niet een duidelijke plek hebben binnen het diagnostische spectrum. Zo wordt aminozuur PET imaging binnen de neuro-oncologie in sterk wisselende mate gebruikt door *believers* of *non-believers*. Met het FET POPPING initiatief zoals in dit nummer wordt beschreven komt hieraan hopelijk een einde. Ten slotte worden ook de eerste resultaten beschreven van de VeCosCo studie, een studie gericht op het vinden van het neurobiologisch substraat bij long-covid, in het bijzonder gericht op neuroinflammatie. Deze studies laten zien dat er nog altijd veel interesse is voor nucleaire beeldvorming van het brein, niet alleen voor het detecteren van defecten in neurotransmittersystemen, maar ook voor de detectie van specifieke pathologieën of verklarende mechanismen bij persisterende klachten.

Ook op cardiologisch vlak is er veel beweging. In dit nummer zoomen we onder andere in op de verschillen die er binnen de nucleaire geneeskunde in Nederland bestaan ten aanzien van scantechnieken en protocollen voor bepalingen van ischemie, viabiliteit, amyloïdose en sarcoïdose. Hierbij is er ook aandacht voor de nieuwe themagroep vanuit de NVNG die hierin verder richting kan geven. Met de introductie van deze themagroep ontstaat mogelijk ook een platform met mogelijkheden voor het stellen van vragen voor implementatie van technieken of specifieke casus.

We hopen de lezer met deze interessante ontwikkelingen in dit themanummer weer voldoende afleiding te bieden in de koude decembermaand, wellicht onder het genot van een oliebol of een spannende wedstrijd op het WK darts. Namens de gasthoofdredacteuren alvast een fijne kerst en tot volgend jaar!

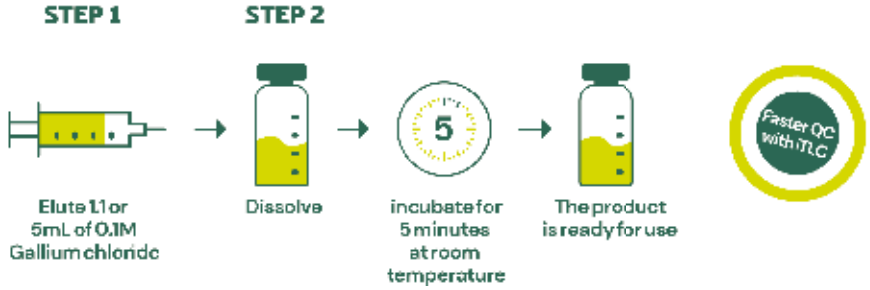
Namens de gasthoofdredacteuren,

**Klaas Pieter Koopmans** en **Gilles Stormezand**

Klaas Pieter Koopmans

Gilles Stormezand

# PI Medical is the official distributor of IsoProTrace® in the Netherlands.




# Precise and reliable imaging for effective staging and management of prostate cancer

Introducing IsoProTrace®, a state-of-the-art radiopharmaceutical kit designed for the preparation of Gallium (68Ga) Gozetotide. This innovative product from Isotopia Molecular Imaging LTD is crafted specifically for positron emission tomography (PET) imaging in prostate cancer patients. IsoProTrace® has received marketing authorization in the Netherlands, and launched officially in November 2024 in the Netherlands with PI Medical as the official distributor. PI Medical is GDP-certified.

IsoProTrace® offers precise and reliable imaging for patients who are at high risk of metastasis and suitable for initial definitive therapy, as well as those with suspected recurrence indicated by elevated serum prostate-specific antigen (PSA) levels. This advanced tracer aids in the detection of PSMA-positive lesions, crucial for effective staging and management of prostate cancer. The clinical applications of IsoProTrace® span from local prostate cancer (LPC) and biochemical recurrence (BCR) to more advanced stages like non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Designed for simplicity and efficiency, the IsoProTrace® kit outperforms traditional module-based synthesis methods. With a significantly higher yield and reduced preparation time, the cold kit ensures a swift and seamless production process, enhancing workflow in clinical settings.

The clear and colorless solution, which meets stringent quality specifications, guarantees radiochemical purity of ≥ 97% and radiolabeling yield of ≥ 99%, ensuring the highest standards of patient safety and diagnostic accuracy.

IsoProTrace® is produced following Good Manufacturing Practices (GMP) and is presented in a convenient five-vial package, requiring no additional reagents, pH adjustments, or heating steps. This ease of use, combined with its robust performance, makes IsoProTrace® an indispensable tool for healthcare professionals in the fight against prostate cancer. **For more detailed information about the product or distribution in the Netherlands, contact PI Medical via the QR-code.**

Curious about the possibilities?
Please contact us or scan the QR code.

**Name of the medicinal Product:** Isoprotrace 10 micrograms, kit for radiopharmaceutical preparation. **Qualitative and quantitative composition:** Each vial contains gozetotide trifluoroacetate equivalent to 10 micrograms of gozetotide. **List of excipients:** Sodium acetate anhydrous, sodium chloride, hydrolysed gelatine. **Therapeutic indications:** After radiolabelling with gallium (68Ga) chloride solution, gallium (68Ga) gozetotide is indicated for positron emission tomography (PET) of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive lesions in men with prostate cancer in the following clinical settings: Primary staging of patients with high risk prostate cancer prior to primary curative therapy, and suspected prostate cancer recurrence based on elevated serum prostate-specific antigen (PSA) level, after primary curative therapy. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed or to any of the components of the labelled radiopharmaceutical. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** Based on the extremely low mass dose of not more than 10 mcg single dose, gallium (68Ga) gozetotide is not expected to have any clinically significant interaction with other medicinal products. No interaction studies have been performed. Androgen deprivation therapy (ADT) and other therapies targeting the androgen receptor pathway, such as androgen receptor antagonists, can result in changes in uptake of gallium (68Ga) gozetotide in prostate cancer. The effect of these therapies on performance of gallium (68Ga) gozetotide PET has not been established. **Undesirable effects:** Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As the effective dose, resulting from the administration of an average activity of 2 MBq/kg to an 80 kg man is 3.5 mSv, these adverse reactions are expected to occur with a low probability. Mild to moderate adverse reactions occurred in patients receiving gallium (68Ga) gozetotide. The most commonly reported reactions were fatigue, headache, injection site reactions, nausea and rash. Uncommon adverse events (≥1/1 000 to <1/100) are headache, dizziness, paraesthesia, insomnia, nausea, diarrhoea, dysphagia, rash, fatigue, and injection site reactions. **Marketing Authorisation Holder:** Billev Pharma ApS, Slotsmarken10, 2970 Hørsholm, Denmark. **Marketing Authorisation numbers:** Netherlands: RVG 130527. **General classification for supply:** prescription. **Date of revision of the text:** 11.2024

**PI Medical Diagnostic Equipment B.V.**
Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands
t +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl

PI medical
Partners in Imaging

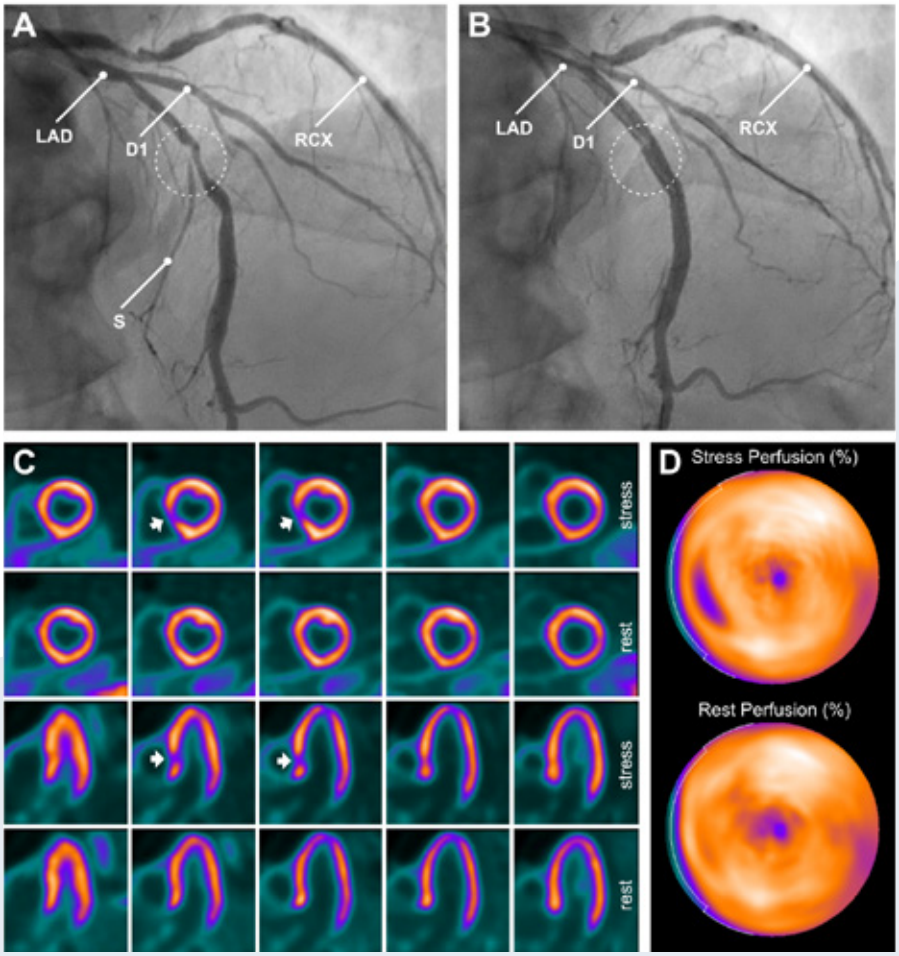
# Focal ischemia on [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT after stent placement: two cases

**R.J.J. Knol, MD, PhD; F.M. van der Zant, MD, PhD; M. Wondergem MD, PhD; S.V. Lazarenko, PhD**
*Department of Nuclear Medicine, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar*

## Abstract
This case report focusses on two symptomatic patients with focal ischemia on [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT, occurring either directly or in the years after stenting of coronary artery stenoses. These cases demonstrate bifurcation stenoses of the LAD/septal branch, and the distal RCA/PDA respectively, with remaining ischemia after stenting and subsequent occlusion of the jailed side branch.

**Case 1:** A 69-year-old man with a low cardiovascular risk profile was admitted to the cardiology department due to progressive angina pectoris and unstable angina, despite ongoing anti-anginal medication. In the months preceding admission, the patient had been evaluated for exertional chest pain, and a recent calcium scoring CT had revealed substantial three-vessel calcifications. At the time of admission, cardiac enzyme levels were within normal limits. Coronary angiography (CAG) demonstrated severe three-vessel disease, with the right coronary artery (RCA) identified as the likely culprit lesion. The case was reviewed by the multidisciplinary heart team, and the patient was scheduled for percutaneous coronary intervention (PCI) of the mid-RCA (not shown), a bifurcation lesion in the mid left anterior descending (LAD) (**Panel A**, dashed circle), and ramus circumflexus (RCX), with placement of three drug-eluting stents (DES) in total. Following stent placement, the LAD angiogram showed loss of visualisation of a septal branch (S) (**Panel B**, dashed circle).

The occurrence of bifurcation lesions is around 15-20% (1,2). With PCI of these lesions, there is a 5-9% risk of side-branch occlusions (SBOs) (1-5). Independent risk factors for the occurrence of SBOs include the bifurcation angle (smaller angle has a higher risk), diameter of the side branch, the magnitude of side branch and main vessel stenosis and plaque burden, the main vessel lesion length, the preprocedural flow of the side branch, irregular plaque and PCI in the context of an acute coronary syndrome (4-6).



In the years after stent placement, the patient continued to experience anginal symptoms during strenuous physical activity. A [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT scan was performed to evaluate for significant ischemia. This scan revealed a small area of focal ischemia on the short and horizontal long axes in the septal myocardium (**Panel C** (arrows) and **D**), likely corresponding to the occluded side branch observed post-stenting. The PET/CT scan showed neither evidence of significant ischemia nor infarction. Because of low positron range in tissue (mean 1.5 mm), [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT has excellent spatial resolution and is therefore suitable for detection of perfusion abnormalities in patients after revascularisation, including small perfusion defects resulting from SBOs (7,8). Exercise tolerance of the patient was good, symptoms were manageable, and the cardiac condition was stable. Consequently, optimal medicinal therapy (OMT) was deemed the appropriate course of action.

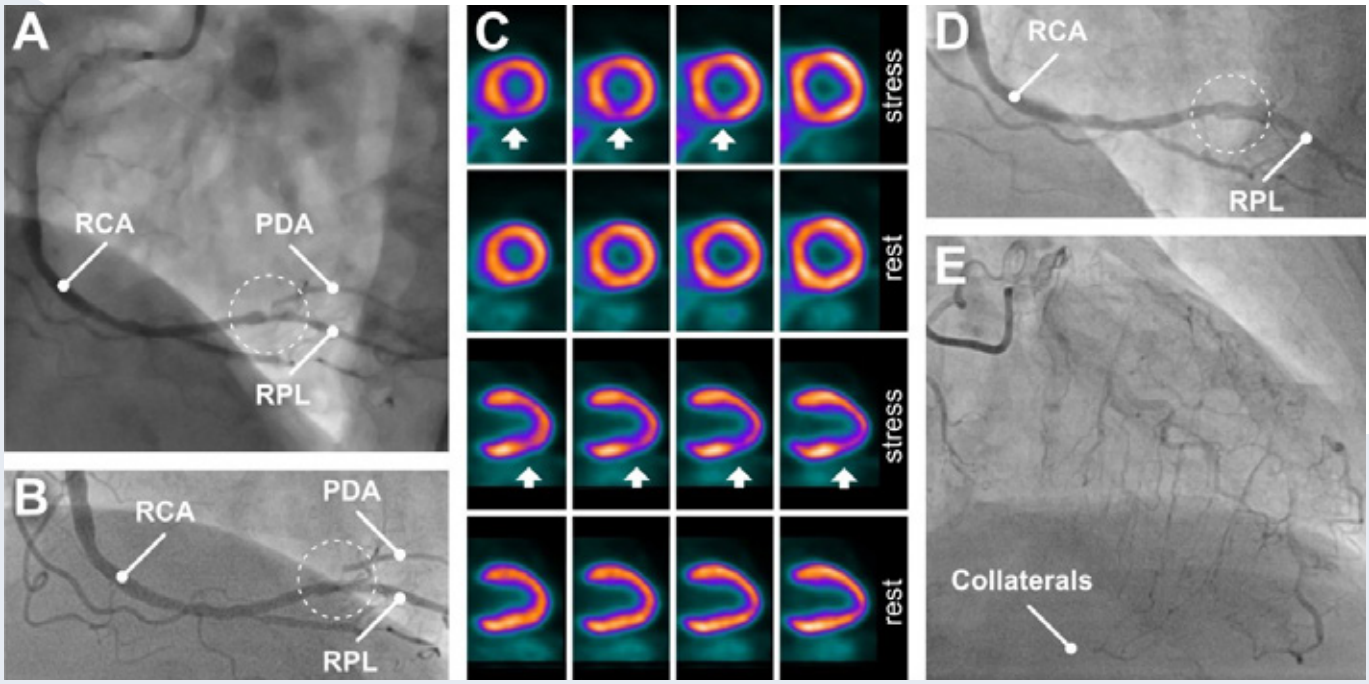
**Case 2:** A 71-year-old female visited the cardiologist because of exertional chest complaints. She had risk factors for cardiovascular disease, including hypertension, overweight and a positive family history of coronary artery disease. Treadmill exercise study provoked recognisable complaints with slight ST-depression on the electrocardiogram. CAG was performed and showed three-vessel disease. After review of the multidisciplinary heart team, a multivessel PCI was performed with stenting of the mid-LAD, the distal RCA (**Panel A**, dashed circle) and, one year later, of the proximal RCX.

CAG after stenting at the transition of the RCA to the right posterolateral (RPL) branch shows a stent in the RCA but still a stenosis at the origo of posterior descending artery (PDA) (**Panel B**, dashed circle).

Four years after the initial presentation, the patient presented with dyspnoea on exertion and radiating pain to the left arm. Evaluation for ischemia was carried out by means of [$^{13}$N]$NH_3$-myocardial perfusion PET/CT. During adenosine stress, dyspnoea without chest pain, was experienced. The electrocardiogram showed non-specific ST-segment depression (1 mm) in leads II, III, aVF and V4 to V6.

Short axis and vertical long axis views (**Panel C**) show a small reversible defect in the inferior left ventricular wall (arrows) matching occlusion of the PDA. It remains unclear whether the ischemia is caused by progression of the pre-existing ostium stenosis, stent jailing or both. The patient was started on long-acting nitrates and a diuretic, which provided some relief of symptoms.

Two years after [$^{13}$N]$NH_3$-PET/CT, the patient presented again with progressive complaints of angina pectoris. CAG shows occlusion of the PDA (**Panel D**, dashed circle) and collateral filling from the LAD (**Panel E**). After discussion in the multidisciplinary heart team, it was concluded that the occluded branch was too small for intervention. The patient was treated pharmacologically by switching her



calcium antagonist and diuretics, but she remained symptomatic.

Case 1 demonstrates acute SBO, which in general could be caused by carina shifting, plaque shifting, plaque embolisation, thrombus formation, spasm, or dissection as a direct result of stent placement (2,6,7,9). Several side branch protection and rescue techniques have been proposed to prevent SBO during PCI or to address it once detected, yielding mixed clinical outcomes (6). Case 2 shows an example of late SBO, which might develop due to progression of a pre-existent plaque or formation of a new plaque within or around the stented segment. The consequences of SBO are variable and dependent on the used technique. Restoration of flow can occur spontaneously (5-14%) or after intervention (5-55%), but a considerable part (31-90%) remains occluded (4,5). At present, the exact clinical relevance of SBOs is not fully understood. Some studies show an increased risk of major adverse cardiac events, especially cardiac death and myocardial infarction (3,5), while other studies showed no differences in clinical outcome (4,9). ♦

## References


1. Zhang D, Yin D, Song C, et al. A randomised comparison of Conventional versus Intentional straTegy in patients with high Risk prEdiction of Side branch OccLusion in coronary bifurcation interVEntion: rationale and design of the CIT-RESOLVE trial. BMJ Open. 2017;7(6):e016044
2. Stankovic G, Darremont O, Ferenc M, et al. European Bifurcation Club. Percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions: 2008 consensus document from the fourth meeting of the European Bifurcation Club. EuroIntervention. 2009;5(1):39-49
3. Muramatsu T, Onuma Y, García-García HM, et al. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(3):247-57
4. Zhang D, Xu B, Yin D, et al. Predictors and Periprocedural Myocardial Injury Rate of Small Side Branches Occlusion in Coronary Bifurcation Intervention. Medicine (Baltimore). 2015;94(25):e992
5. Hahn JY, Chun WJ, Kim JH, et al. Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: results from the COBIS II Registry (COronary BIfurcation Stenting). J Am Coll Cardiol. 2013;62(18):1654-9
6. Li D, Dai H, Gao C, et al. Review of Techniques for Protecting Side Branch from Occlusion during Provisional Stenting in Coronary Bifurcation Lesions. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(11):323
7. Kan H, Knol RJ, Lazarenko SV, Wondergem M, van der Zant FM. Occurrence of typical perfusion defects attributed to jailed or occluded side branch after ramus descendens anterior stenting in a patient cohort referred for 13NH3 myocardial PET/CT. Nucl Med Commun. 2016;37(5):480-6
8. Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijfzand WJ, Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33:1021-31
9. Iñiguez A, Macaya C, Alfonso F, et al. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: results and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 1994; 23:911-5

# Enquête nucleair cardiologische beeldvorming in Nederland

**K.P. Koopmans, MD, PhD[1]; H.J. Verberne, MD, PhD[2]; A. Scholtens, MD, PhD[3]; P. Raijmakers, MD, PHD[2]; R.J.J. Knol, MD, PhD[4]; S.V. Lazarenko, PhD[4]; M.E. Hol, MD, PhD[4]; A.J.A.T. Braat, MD, PhD[5]; R.H.J.A. Slart, MD, PhD[1]**

*[1]Afdeling Nucleaire geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen; [2] Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam; [3] Afdeling nucleaire geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort; [4]Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar; [5]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

## Abstract

In 2023 the Dutch nuclear medicine society issued new regulations for the working groups. For us, the cardiovascular nuclear medicine working group, this was a reason to design a questionnaire regarding the use of MUGA, cardiac amyloid, cardiac SPECT perfusion imaging, PET sarcoidosis imaging, PET vasculitis imaging, PET hibernation imaging and PET myocardial perfusion imaging to get a better understanding of the current practices and needs of the members of our society. With this questionnaire, we hope to be able to be better equipped to contribute in the writing of guidelines, aid setting up training programs and help centers with implementation of new techniques. These results can also be beneficial in coordinating cardiovascular research in nuclear medicine.

Voor cardiologische diagnostiek spelen nucleair geneeskundige onderzoeken al sinds de 70-er jaren een belangrijke rol. Zaret et al. hebben in 1973 de eerste studie gepubliceerd waarin beschreven werd dat het middels $^{43}$K en inspanningstest mogelijk was om op scans onderscheid te maken tussen infarct en ischemie (1). Sindsdien hebben de ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde een grote vlucht genomen en zijn er nu naast diverse SPECT onderzoeken, ook diverse PET toepassingen in gebruik. Als themagroep cardiologie zijn we verantwoordelijk voor dit specifieke deelgebied.

De NVNG heeft samen met de werkgroepen, een nieuwe invulling willen geven aan het takenpakket van de werkgroepen. Werkgroepen heten nu dan ook themagroepen en zijn, zoals vanouds, verantwoordelijk voor een specifiek deelgebied binnen de nucleaire geneeskunde. Anders dan voorheen, zijn de doelstellingen van de themagroepen verbreed. Als themagroep zijn we nu in bredere zin verantwoordelijk voor ons deelgebied, waarbij ons takenpakket bestaat uit het samenwerken aan multidisciplinaire richtlijnen en uiteraard ook het onderhouden en formuleren van procedurerichtlijnen. Nieuw ten opzichte van de voorgaande situatie is dat we veel meer verantwoordelijk zijn voor ook de ondersteuning van afdelingen bij nieuwe ontwikkelingen, onderwijs, nascholing en wetenschap (2).

Om dit takenpakket een goede invulling te geven, hebben we als themagroep besloten een enquête op te stellen om hiermee te onderzoeken wat er leeft binnen Nederland op het nucleair cardiologische vlak. Met behulp van de resultaten hoopten we ook een beter inzicht te krijgen op de ontwikkelingsrichting van cardiologische nucleaire geneeskunde in Nederland, waar behoefte is aan ondersteuning en wat interessante onderwerpen zijn om op te focussen voor stimulering van onderwijs en wetenschap. Als themagroep willen we dan ook iedereen die de vragenlijst heeft ingevuld, heel hartelijk bedanken voor de genomen moeite!

## De enquête

Als werkgroep hebben we een aantal algemene vragen geformuleerd over de verdeling van taken binnen vakgroepen aangaande de cardiologische nucleaire geneeskunde. Het 'technische' gedeelte hebben we uitgesplitst in SPECT onderzoeken en PET onderzoeken. Per techniek hebben we gestreefd naar vragen met betrekking tot scantechniek, productietrends, gebruik van (radio)farmaca, dosering en uitwerking. Ook wilden we met deze enquête zicht krijgen op trends in nieuwe ontwikkelingen, ook gezien de ontwikkelingen op gebied van perfusie PET tracers.
Dit heeft geresulteerd in een enquête bestaande uit 125 vragen, zowel meerkeuze als open vragen. Deze

vragen hebben we als themagroep laten toetsen door de NVNG, voordat de vragenlijst uitgezet is onder de leden.
We hebben ervoor gekozen om de vragenlijst alleen naar de contactpersonen van de afdelingen voor de NVNG te sturen, om daarmee de enquêtebelasting voor de NVNG leden te beperken.

## Resultaten

De enquête is begin oktober 2023 naar 66 ziekenhuizen verstuurd. Tussen 16 oktober 2023 en 31 december 2023 hebben we in totaal 42 reacties gekregen. De gemiddelde tijd die men nodig had om de enquête in te vullen was 21 minuten, waarbij gemiddeld 67% van alle vragen beantwoord zijn. Van de ingevulde vragenlijsten bleken uiteindelijk 41 reacties bruikbaar te zijn voor analyse. Daarbij zijn door de respondenten alleen de voor de betreffende afdeling relevante delen van de vragenlijst ingevuld. Tijdens analyse van de resultaten bleek ook dat er fouten in het ontwerp van de enquête zaten waardoor onderscheid tussen 'niet ingevuld/overgeslagen' of 'vraagstelling wordt negatief beantwoord' niet altijd mogelijk is.

## Praktijkvoering

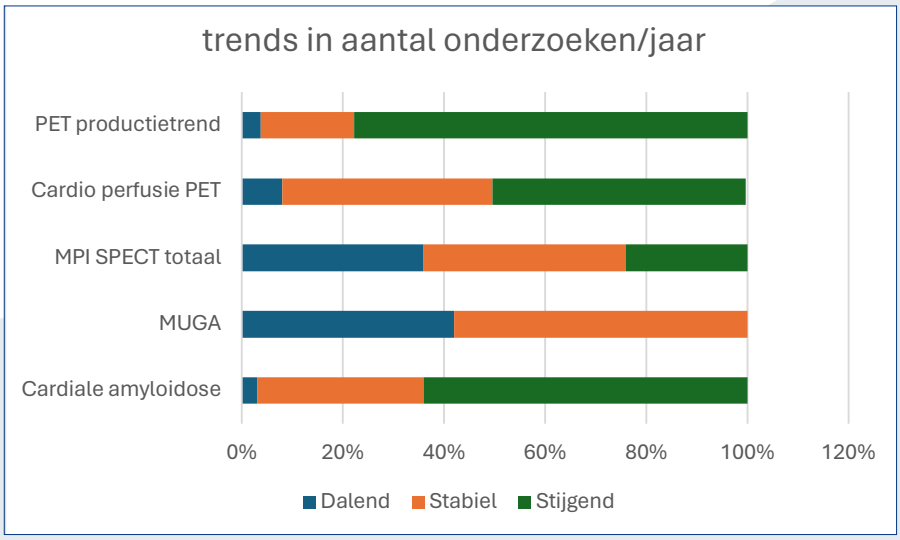
In het eerste deel van de enquête hebben we ons gericht op de inrichting van de praktijkvoering. Bij 56% van de afdelingen is er een portefeuillehouder voor cardiologische toepassingen aangesteld. Bij 27% van de ondervraagden is er een subspecialisatie binnen de vakgroep, waarbij een beperkt deel van de vakgroep de cardiologische verrichtingen verslaat, of zijn er radiologische vakgroepleden die geen ervaring hebben met cardiologische beeldvorming. Bij de meerderheid van de ondervraagden participeert iedereen in de verslaglegging. Bij de afdeling waar niet iedereen cardiologische verslaglegging doet, berust dat vaak op subspecialisatie of op gecombineerde afdelingen, waarbij de collega nucleair radiologen en radiologen geen deelcertificaat hebben.

## SPECT beeldvorming

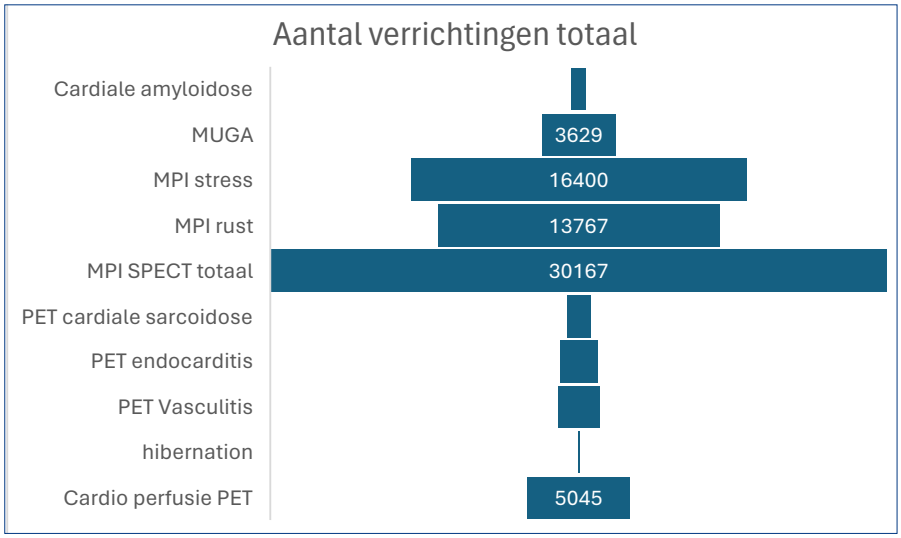
Hier is gevraagd naar onderzoeken voor cardiale amyloïdose, MUGA en de myocard perfusie imaging (MPI) SPECT. Om een inschatting te krijgen van de landelijke productie trends, is er gevraagd naar de productie trend voor cardiale amyloïdose, MUGA, MPI-SPECT en cardioPET in het algemeen (figuur 1). Uit deze gegevens blijkt dat er bij het merendeel van de respondenten een stabiele productie is voor de amyloïdose, MUGA en MPI. Het aantal verrichtingen voor cardiale amyloïdose lijkt landelijk toe te nemen. De geschatte productie aantallen voor deze onderzoeken zijn, zoals te verwachten, het grootst voor de MPI-SPECT (figuur 2) gevolgd door de MPI-PET. De aantallen verrichtingen per ziekenhuis voor de perfusie onderzoeken, lijken ook af te hangen van de capaciteit op de CT en MRI.

## Gebruikte tracers

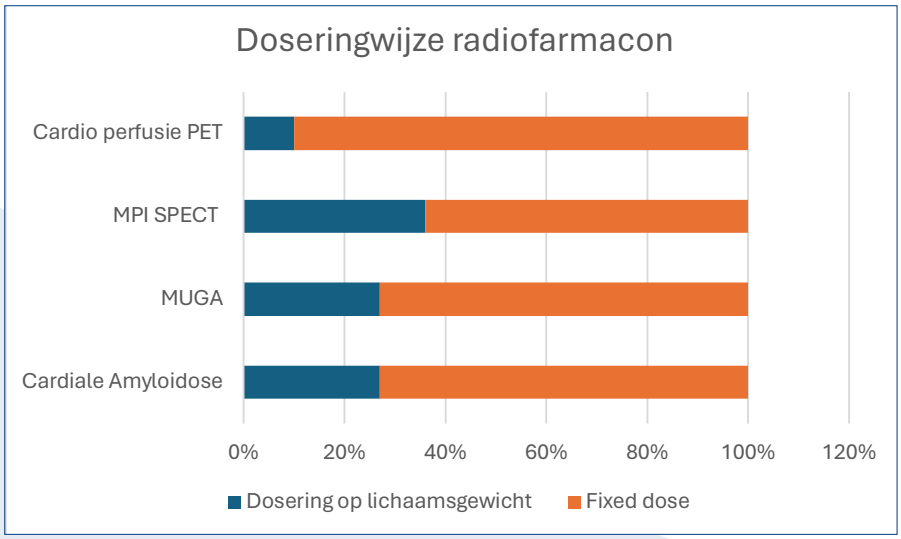
Voor de diagnostiek voor cardiale amyloïdose wordt, van de 30 respondenten die dit deel ingevuld hebben door 90% (27) gebruik gemaakt van [$^{99m}$Tc]Tc-HDP, 10% (3) gebruikt [$^{99m}$Tc]Tc \-DPD, 3,3% (1) gebruikt ook wel eens [$^{18}$F]flurpiridaz en eveneens 3,3% (1) gebruikt ook wel eens [$^{18}$F]florbetaben.
In Nederland wordt voor de MUGA door 63,3% (19) van de 30 respondenten [$^{99m}$Tc]Tc-HSA gebruikt, 20% (6) gebruikt [$^{99m}$Tc]Tc-pertechnetaat, 6,7% (2) gebruikt [$^{99m}$Tc]Tc-PYP en 3,3% (1) gebruikt [$^{99m}$Tc]Tc-HMPAO. Van de 30 respondenten hebben er 2 (6,7%) deze vraag met een vraagteken beantwoord.
Voor de myocardperfusiescan wordt door het grootste deel van de 27 respondenten 81,5% (22) [$^{99m}$Tc]Tc-tetrofosmine gebruikt, 14,8% (4) gebruiken [$^{99m}$Tc]Tc-sestamibi en 1 (3,7%) gebruikt naast [$^{99m}$Tc]Tc-sestamibi ook [$^{18}$F]flurpiridaz.
Voor de tracerdosering wordt door meer dan de helft van alle respondenten (zie figuur 3) gekozen voor een vaste dosering tracer, in plaats van te doseren op lichaamsgewicht.




*Figuur 1.* Productietrends voor cardiale amyloïdose, MUGA, MPI-SPECT, MPI-PET en de trend in totaal aantal PET scans.




*Figuur 2.* Totale geschatte productie voor cardiale amyloïdose (776 landelijk, 29 respondenten), MUGA (3629, 29 respondenten), MPI-SPECT totaal (30167, 24 respondenten), waarvan 16400 MPI Stress en 13767 MPI rust. Er zijn PET voor cardiale sarcoïdose (1170, bij 25 respondenten), PET voor endocarditis (1840, bij 24 respondenten), PET voor vasculitis (2077, bij 24 respondenten), PET voor cardiale hibernatie (127, bij 20 respondenten) en MPI-PET (5045, bij 7 respondenten, waarbij alle respondenten rust en stress combineren in 1 onderzoek).




*Figuur 3.* Doseringswijze radiofarmacon. In deze figuur wordt het percentage respondenten weergegeven dat voor de cardiale amyloïdose, MUGA, MPI-SPECT en MPI-PET doseert op basis van vaste dosis of lichaamsgewicht.

## Gebruikte scantechnieken

Voor de cardiale amyloïdose scan wordt door het merendeel van de respondenten een SPECT/CT thorax gemaakt (78%). Een deel doet ook een total body scan (34%) waarbij één centrum aanvullend een gated acquisitie doet om de LV-functie te bepalen (tabel 1).
Voor de MUGA wordt door het merendeel een LAO opname maakt (71%), en maken twee centra een gated blood pool SPECT opname (tabel 1).

## De MPI-SPECT

Alle respondenten doen een stressonderzoek, waarbij 53,9% de rust op indicatie doet. Er worden in Nederland alleen meerdaags protocollen gehanteerd. De gehanteerde stressmethoden bestaan uit de fietstest (81%), adenosine stress (96%), regadenoson (69%) dobutamine stress (58%). Zie ook tabel 2. Het stressonderzoek, wordt in het merendeel van de ziekenhuizen uitgevoerd door twee personen, waarbij meestal een laborant aanwezig is die wordt bijgestaan door een nucleair geneeskundige, speciaal opgeleide laborant of cardiologie medewerker. In enkele ziekenhuizen worden hier PA-ers voor ingezet.
Er is een zeer wisselend beleid voor wat patiënten moeten doen in de wachttijd tussen toediening en scan: 65% moet vet eten, 27% krijgt chocomelk te drinken, 8% melk, 23% koffie en thee, 42% water, 8% bruisend water, 4% moet bewegen en 19% krijgt een chocoladereep. Veel van deze voorschriften worden gecombineerd.
Het merendeel van de scans wordt gemaakt op analoge camera's, waarbij meest gebruik wordt gemaakt van een analoge camera met dedicated collimator (45,8%). Een klein deel van de respondenten gebruikt een digitale camera, al dan niet met dedicated collimator.
Bijna alle respondenten maken een SPECT/CT (88%), waarbij een klein deel een diagnostische kwaliteit CT maakt. Vrijwel iedereen gebruikt gating (96%), op één na.
De CT wordt in een groot deel van de ziekenhuizen gebruikt voor de kalkscore. Nevenbevindingen worden gemeld in het verslag.
Bij de beoordeling van de beelden wordt gebruik gemaakt van zowel visuele als semi-kwantitatieve beoordeling waarbij ook de

*Tabel 1.* Gescande gebieden voor de cardiale amyloïdose scan en de MUGA.

| **cardiale amyloïdose** | | **MUGA** | |
|---|---|---|---|
| detail thorax | 59%(19) | planair gated LPO | 41,9% (13) |
| total body | 34,4%(11) | LAO | 80,0% (22) |
| SPECT thorax | 3,1% (1) | SPECT gated | 6,5% (2) |
| SPECT/CT thorax | 76% (25) | | |
| dynamisch thorax | 3,1% (1) | | |
| gated | 3,1% (1) | | |
| respondenten | 32 | respondenten | 31 |

*Tabel 2.* MPI-SPECT, uitvoering.

| **rustscan** | |
|---|---|
| elk onderzoek met rustscan | 46,2% (12) |
| rustscan op indicatie | 53,9% (14) |
| eendaags/tweedaags protocol? | 100% tweedaags protocol |
| **welke stresstechnieken worden toegepast?** | |
| fietstest | 80,8% (21) |
| adenosine stress | 96,15% (25) |
| regadenoson | 69,2% (18) |
| dobutamine stress | 57,7% (15) |
| **type camera** | |
| analoog 'gewone' collimator | 41,7% (10) |
| analoog 'dedicated' collimator | 45,8% (11) |
| digitaal 'gewone' collimator | 4,2%(1) |
| digitaal 'dedicated' collimator | 8,3% (2) |
| **opname techniek** | |
| SPECT | 8% (2) |
| SPECT/CT | 88% (22) |
| SPECT/CT met diagnostische CT | 4,0% (1) |
| gating | 96,2% (25) |
| geen gating | 3,9% (1) |

Wij willen alle respondenten hartelijk bedanken voor hun tijd en energie voor het invullen van de enquête.

linkerventrikelfunctie wordt beoordeeld.
De beoordeling van onderzoeken wordt door nucleair geneeskundigen of nucleair radiologen gedaan.
Voor de beoordeling van de myocardperfusie scan wordt gebruik gemaakt van Cedars en 4DM SPECT, waarbij een deel van de gebruikers van mening is dat er wel wat verbeterd kan worden aan de software.

## [$^{18}$F]FDG-PET onderzoeken voor sarcoïdose, endocarditis, vasculitis en hibernatie

Voor dit onderdeel hebben we vragen uitgezet over de toepassing van PET voor diagnostiek van cardiale sarcoïdose, endocarditis, vasculitis, cardiale hibernatie en cardiale perfusie. Hierbij gaven zeven centra aan geen eigen PET camera te hebben, waarbij vijf van de respondenten wel betrokken was bij de PET onderzoeken. Iets meer dan de helft van de dertig respondenten gebruikt een digitale PET camera.

Bijna alle afdelingen doen PET onderzoeken voor cardiale sarcoïdose, endocarditis en vasculitis. Een kleiner deel (65%) doet ook [$^{18}$F]FDG-PET onderzoeken voor hibernatie, waarbij deze vaak gecombineerd worden met een perfusieonderzoek, PET of SPECT. Het totaal aantal PET verrichtingen voor cardiale sarcoïdose (1,9% van het totale aantal PET verrichtingen), endocarditis (2.9%), vasculitis (3.3%) en hibernatie (0.2%), maakt circa 8% uit van het totale aantal PET verrichtingen van de respondenten, waarbij er een stijgende trend voor de aanvraag van deze onderzoeken lijkt te zijn.
Alle respondenten schrijven een koolhydraatarm dieet voor bij patiënten met verdenking op sarcoidose en vasculitis, waarbij iets meer dan de helft van de centra

bij deze patiënten aanvullend ook heparine i.v. geeft. Een klein deel van de respondenten, ca 18%, geeft aan dat ze bij de beoordeling van scans voor sarcoidose, vasculitis, endocarditis en hibernatie ook gebruik maken van kwantificatie.

## MPI-PET

Elf van de 28 (39%) respondenten verricht myocardperfusie PET scans, waarbij van de centra die dat niet doen, twaalf overwegen om te gaan starten met myocardperfusie-PET. Op dit moment worden [$^{18}$F]flurpiridaz, $^{82}$Rb, [$^{13}$N]$NH_3$ en [$^{15}$O]$H_2O$ gebruikt. Het merendeel van de centra die overweegt te gaan starten, wil dat met [$^{18}$F]flurpiridaz gaan doen, gevolgd door $^{82}$Rb en [$^{13}$N]$NH_3$. Alle centra gebruiken voor MPI-PET een vaste tracerdosering.
Bij [$^{18}$F]flurpiridaz zit er veel variatie in toedieningsmethoden, $^{82}$Rb en [$^{13}$N]$NH_3$ worden automatisch door alle centra met een pomp toegediend, met naspoelen middels pomp of contrastpomp. Er is variatie in stressmethodes; één centrum hanteert de fietstest, zes gebruiken adenosine, acht regadenoson en twee dobutamine. Bij zeven van de tien respondenten is de nucleair geneeskundige tijdens het stressdeel aanwezig voor ECG-bewaking. De overstap naar cardioPET heeft bij het grootste deel van de respondenten geleid tot een toename van het aantal cardiale perfusieonderzoeken, er is bij niemand een daling opgetreden. Een deel van de gebruikers zou van $^{82}$Rb over willen stappen naar [$^{13}$N]$NH_3$ of [$^{15}$O]$H_2O$-PET.

## Software voor PET

In tegenstelling tot de mening van de SPECT gebruikers, vindt het merendeel van de PET gebruikers dat de software verbeterd kan worden. Met name de normale databases en bewegingscorrectie moeten verbeterd worden. Het gemis aan een normale database voor [$^{18}$F]flurpiridaz wordt door de gebruikers van [$^{18}$F]flurpiridaz nadrukkelijk benoemd.
Opvallend is dat de gebruikers van mening zijn dat er meer evidence moet komen voor interpretatie van flowwaarden van het dynamische deel van het onderzoek, er lijkt gebrek aan vertrouwen te bestaan in de uitkomsten van de huidige berekeningen. De weergave van de resultaten van het onderzoek moet ook verbeterd worden, zodat de eindgebruikers een beter gevoel krijgen bij de uitkomst van het onderzoek.

## Ontwikkelingen

Twee centra beschikken over een eigen cyclotron voor de MPI-PET productie, waarbij dit ook voor andere tracers gebruikt wordt.
Van de twaalf respondenten, die geen cyclotron hebben, maar wel cardioPET overwegen, overwegen drie een dedicated cyclotron voor cardioPET en drie een cyclotron voor cardioPET én de productie van andere tracers. De mogelijkheid van productie van andere tracers lijkt doorslaggevend voor deze drie centra om de businesscase rond te krijgen.

## Ondersteuning

Uit de enquête blijkt, dat er behoefte is aan ondersteuning vanuit de themagroep op het gebied van softwaregebruik, gesprekken met industrie over softwareontwikkeling, research en ook formuleren van standaard reports.
Ook is er de behoefte aan meer ondersteuning van de themagroep bij overleg met industrie ter verbetering van de software, zoals kwantificatie en databases voor normaalwaarden.
Men is van mening, dat de themagroep implementatie van cardioPET zou kunnen versterken door deze techniek meer uit te dragen en onder aandacht te brengen van cardiologie. Ook is er behoefte aan meer ondersteuning vanuit de themagroep voor implementatie van nieuwe technieken in den lande.
Er is in Nederland aanbod van cursussen op cardiaal gebied voor de nucleaire geneeskunde, echter gebaseerd op de antwoorden lijkt er toch behoefte te zijn aan meer dedicated cursussen gericht op het gebruik van software en interpretatie van beeldmateriaal. Ook zou het cursusaanbod makkelijker vindbaar moeten zijn. Een deel van de respondenten heeft ook een deelcertificaat voor de radiologische cardiologische toepassingen.

## Discussie

Het voornaamste probleem van deze enquête ligt in het wisselende aantal respondenten per item. Echter, de input van de respondenten geeft een goed beeld van de huidige stand van cardiologische nucleair geneeskundige verrichtingen in Nederland.

Duidelijk is dat nucleaire cardiologische toepassingen nog steeds een belangrijke rol spelen in de cardiologische diagnostiek, gezien het stabiele/stijgende aantal verrichtingen.
Met name de komst van diagnostiek voor cardiale amyloïdose en PET voor cardiologische toepassingen lijkt de rol van de nucleaire geneeskunde in de cardiologische diagnostiek te versterken.
Er zijn op dit moment vele ontwikkelingen op gebied van tracers voor MPI-PET. Dat komt ook terug uit de resultaten van deze enquête. Duidelijk is ook dat cardioPET een complexe techniek is, waarbij zowel complexe cameraprogramma's noodzakelijk zijn als complexe software en ervaring in het 'lezen' van de onderzoeken. Daarnaast is de benodigde software en eventuele hardware duur in aanschaf.

## Conclusie

De resultaten van deze enquête geven een goed beeld van de stand

van de cardiologische nucleaire beeldvorming in Nederland. De rol in de cardiale diagnostiek lijkt door de komst van PET toe te nemen. Het is ook duidelijk dat er behoefte is aan extra ondersteuning door de themagroep op gebied van onderwijs, ontwikkelingen en implementatie van deze technieken in Nederland.♦

## Referenties


1. Zaret, BL, Strauss, HW, Martin, ND, Wells, HP, Jr, Flamm, MD, Jr. Noninvasive regional myocardial perfusion with radioactive potassium. Study of patients at rest, with exercise and during angina pectoris. N Engl J Med. 1973;288:809–12. doi: 10.1056/NEJM197304192881602
2. Reglement Themagroepen NVNG 2023

# CT van het hart, door iedere radioloog

**R.W. van Hamersvelt, aios, MD, PhD[1]; H.P. Stallmann, MD, PhD[2]**
*[1]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, UMC Utrecht; [2]Afdeling Radiologie, Treant Ziekenhuiszorg*

Jaarlijks neemt het aantal CT-scans gestaag toe. In 2005 waren het er landelijk ongeveer 800.000, terwijl dit er in 2020 al meer dan 2 miljoen waren (RIVM). Door obesitas en gestegen levensverwachting zet de groei naar alle verwachting de komende jaren door. De CTA-coronairen gaan de komende vijf jaar nog harder groeien, waarschijnlijk verdubbelen. In de nieuwe richtlijnen vervangt CT als poort-diagnostiek de antieke fietsproef. Dit onderstreept het belang van kennis van het hart bij alle radiologen.

## Groei van CTA-coronairen

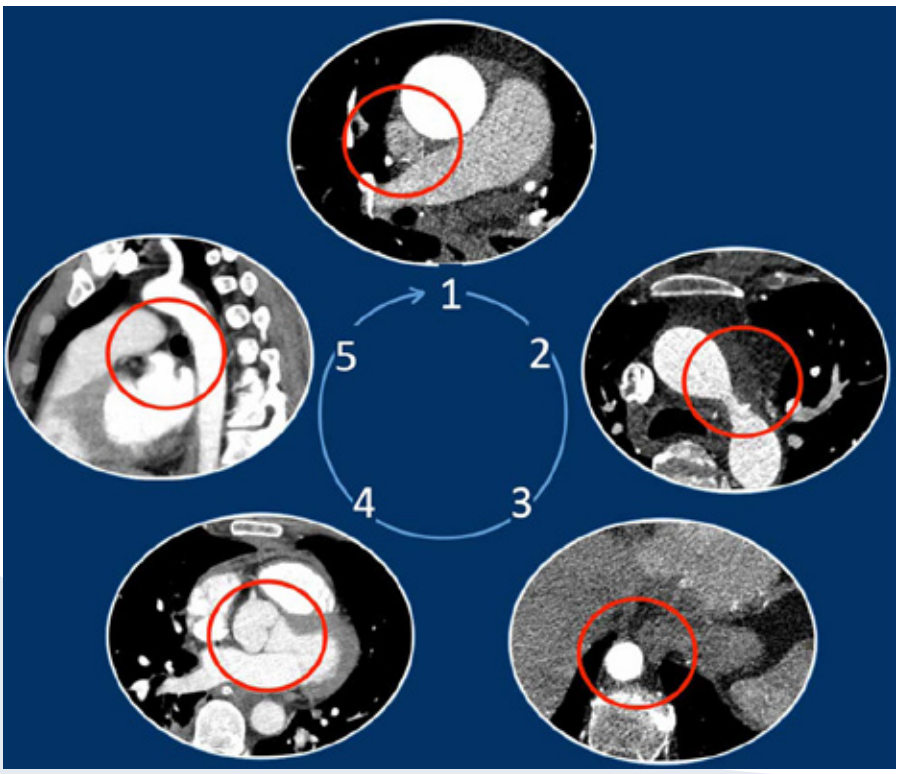
Coronairen zijn een standaardonderzoek geworden. Zo staat het nu ook in het opleidingsplan radiologie. Heel ingewikkeld is het hart tenslotte ook niet: in de dienst beoordeelt iedereen de longembolie en vaak ook de hersenen/perfusie. De anatomische complexiteit van het hart is vergelijkbaar, of wellicht iets overzichtelijker. Een overeenkomst tussen deze drie onderzoeken is de grote kans op relevante nevenbevindingen. Kortom, iedereen mag aan de slag met het hart. Graag nemen wij u mee bij de beoordeling van het hart op een CT-thorax en van CTA-coronairen.

## Het hart op CT-thorax

Met ECG-triggering worden het hart en de coronairen zonder beweging afgebeeld. Ook een standaard-CT-thorax toont het hart vaak met diagnostische kwaliteit. Dit komt door de snellere scanners met hoge resolutie. 'Moet ik daar wat mee?' vraagt een radioloog zich regelmatig af wanneer structuren beter zichtbaar worden met betere techniek. Bovenstaande ontwikkelingen (meer scans van de thorax en het hart) benadrukken het belang van radiologen met kennis van het hart. Het is niet mogelijk om elke thorax te laten *double readen* door een cardiocollega. Net zomin als iedere CWK of alle hersenen door een neuroradioloog worden nageplozen. Een effectieve aanpak staat in *Cardiovascular Pearls on Chest CT* (Mets & Smithuis, *Radiology Assistant*).

**Stap 1**

Zoek op vijf punten naar: aberrante venen, coronair anomalie, aorta divertikel, patente ductus arteriosus. De five corner approach, zoals beschreven in figuur 1.




*Figuur 1.* Five corner approach
1. Aberrante pulmonaalvene die uitmondt in de vena cava superior
2. Vena cava superior links, egg banana sign
3. Arterietak naar long, azygos vena cava inferior
4. Coronair origo anomalie
5. Ductus arteriosus, divertikel/coarctatio, subclavia lusoria

(radiologyassistant.nl).

**Stap 2**
*Go with the blood flow*, zoals te zien in figuur 2.
Beoordeel: vena cava - rechteratrium - rechterventrikel - pulmonaal arterie - longvenen - linkeratrium - linkerventrikel - aorta. Onderweg passeert u 30 mogelijke afwijkingen. Hieronder enkele ter illustratie, en om uw nieuwsgierigheid te prikkelen. In het kader Doe mee onderaan dit artikel staan ook links naar YouTube. Deze filmpjes leggen stap voor stap de beoordeling van het hart op CT uit.

Focus bij elke CT-thorax vijftien seconden op het hart. Vijf seconden coronaal, sagittaal en transversaal. Zo etst u een normaal patroon in de geheugenbanen. Na honderd onderzoeken (netto minder dan een uur) bent u getraind. De afwijkingen springen er dan uit alsof ze gemarkeerd zijn.

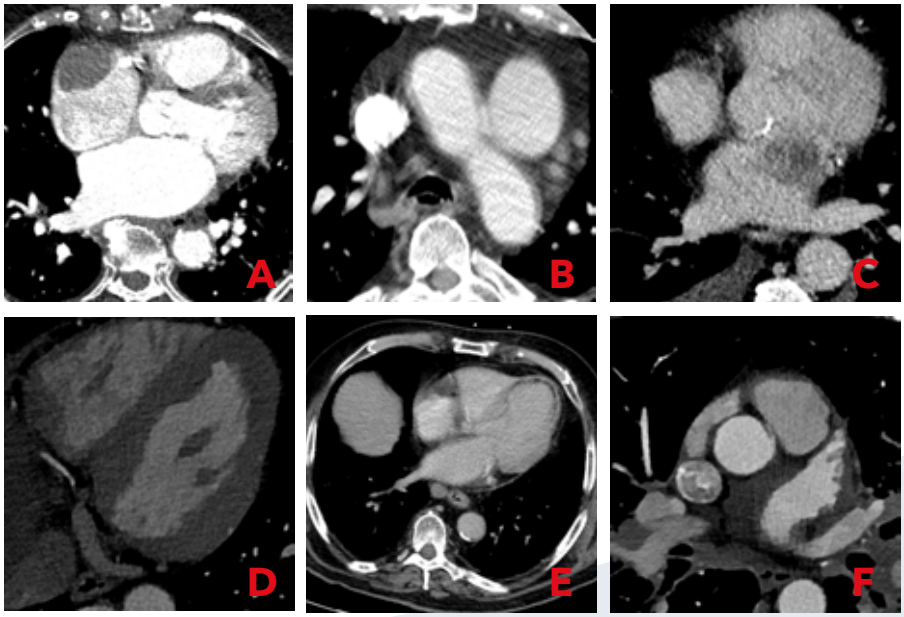
## CT-calciumscore

Een scan van het hart begint in de meeste gevallen met de welbekende CT-calciumscore. Hierop meet en scoort u de mate van calcificaties in de coronairen middels de Agatston-score (gescand met 120 kVp en beoordeeld op 3 mm coupes). De percentielscore (zoals MESA-percentiel) is dan te bepalen om dit in perspectief te plaatsen ten opzichte van patiënten van dezelfde leeftijd en etniciteit en hetzelfde geslacht.

## CTA-coronairen

Bij de beoordeling van CTA-coronairen kunt u verschillende methoden aanhouden. Eén aanpak is het werken van buiten naar binnen, waarbij u zich eerst richt op de extra-cardiale bevindingen en vervolgens op het hart.

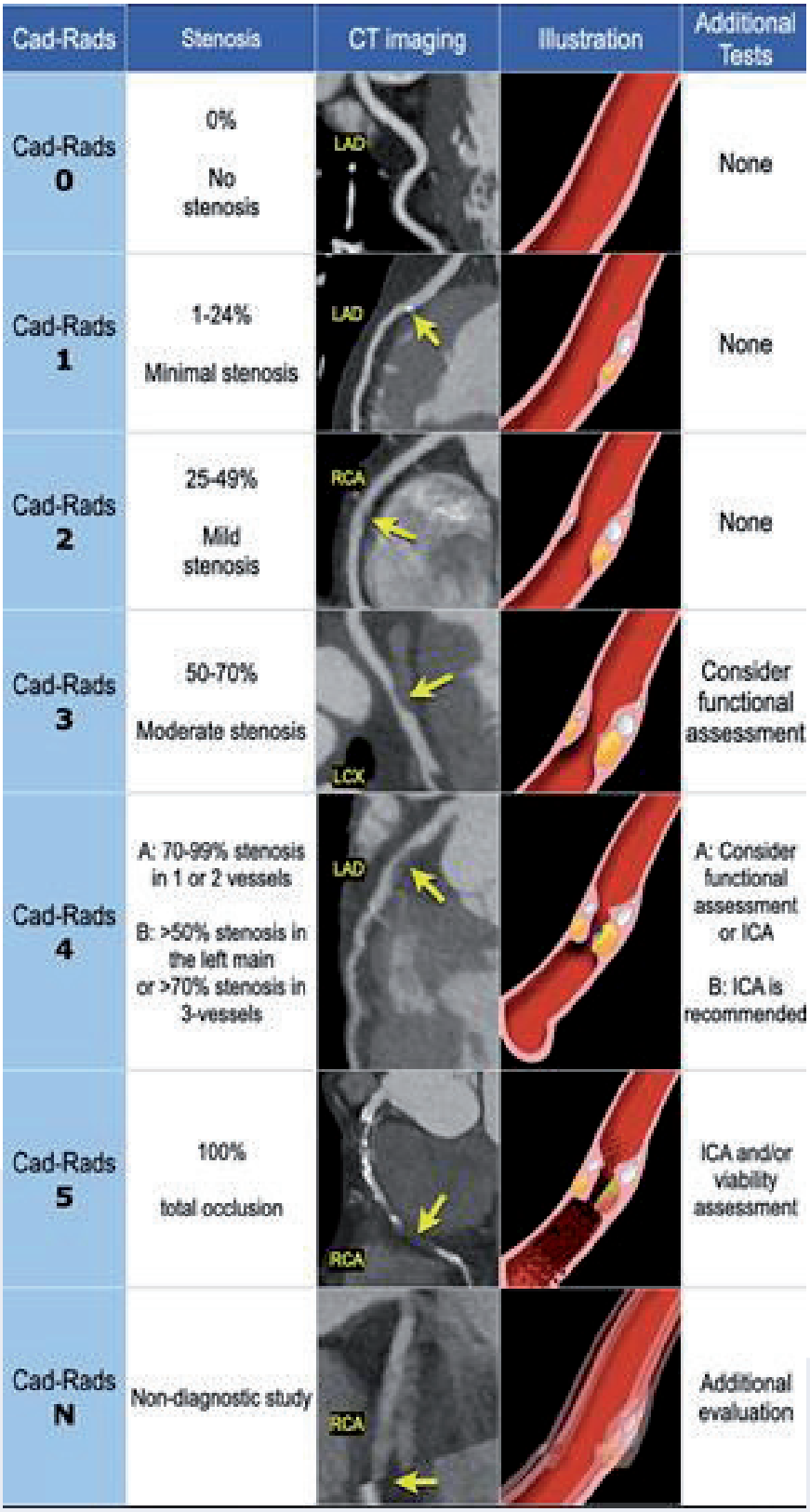
1. Begin met de scout. De meeste patiënten hebben een verhoogd risico op longkanker.
2. Extracardiale bevindingen op de CT, van buiten naar binnen
   a. Huid/weke delen
   b. Abdomen
   c. Bot
   d. Longen
   e. Mediastinum
3. Beoordeling van het hart, dit kan bijvoorbeeld volgens de eerder uitgelegde *go with the blood flow*-analyse. Hierbij kijkt u onder meer naar:
   a. Aberrante inmonding van venen
   b. Afwijkende afmetingen (vaten, atria, ventrikels)
   c. Verkalkingen/verdikking klepbladen
   d. Myocardhypertrofie/ verdunning/vervetting/massa
4. Beoordeling van de coronairen
   a. Scankwaliteit en artefacten: voor het beoordelen van de coronairen is het van belang dat u de scankwaliteit en eventuele artefacten (zoals step-artefact en beweging) benoemt, omdat die invloed hebben op de interpretatie van de bevindingen.
   b. Origo coronairen: komt de linkercoronairarterie uit de linkercoronaire sinus en de rechter- uit de rechtercoronaire sinus of zijn er aberrante coronairen?
   c. Dominantie coronairsysteem (links, rechts of gebalanceerd): dit wordt bepaald door welke coronairarterie de ramus descendens posterior voorziet.
   d. Aanwezigheid van plaque (gecalcificeerde, gedeeltelijk gecalcificeerde of niet-gecalcificeerde plaque) en stenosegraad per coronairarterie en per




*Figuur 2.* Go with the blood flow
A. Trombus in rechteratrium
B. *Egg banana sign*, arteria pulmonalis dilatatie bij pulmonale hypertensie
C. Trombus in linkerhartoor, DD stase van contrast (verdwijnt op een late fasebeeld)
D. Apicale linkerventrikelhypertrofie, normaal 2-3 mm dik
E. Vervetting, oud infarct
F. Aberrante rechtercoronairarterie uit linkersinus.

segment in coronairen met een diameter van > 1,5 mm volgens het CAD-RADS 2.0-systeem (*Coronary Artery Disease-Reporting and Data System*). *De meest relevante stenose voert uiteindelijk de boventoon bij het bepalen van de categorie. Daarnaast kunt u ook modifiers toevoegen, zoals kwetsbare plaquekenmerken als high risk plaque* (HRP). Dit geeft een verhoogd risico op plaqueruptuur. Op *Radiology Assistant* is een duidelijk overzicht van CAD-RADS 2.0 beschreven (Celeng, Takx, Smithuis en Leiner). Figuur 3 is overgenomen uit dit artikel en laat de verschillende CAD-RADS 2.0-categorieën zien. ♦

*Artikel eerder verschenen in MemoRad 2024-02. Publicatie met toestemming van auteurs en MemoRad.*




*Figuur 3.* Overzicht van CAD-RADS-categorieën (radiologyassistant.nl).

## Meer informatie

Onderstaande bronnen zijn nuttig om te beginnen met de coronairen en om de huidige protocollen te optimaliseren. Daarnaast zijn er meerdere handige video's, documenten en websites beschikbaar over CT van het hart.

- Voor elk type scanner het optimale protocol. Duidelijke handvatten voor verslaglegging. Dit vergroot de kwaliteit en uniformiteit van CTA-coronairen in Nederland. Kan uw protocol beter? U vindt het in: *Uniformering coronaire CT-scans: van voorbereiding tot verslaglegging* (2023). (https://radiologen.nl/kwaliteit/uniformering-coronaire-ct-scans-van-voorbereiding-tot-verslaglegging)
- CAD-RADS 2.0 en Pearls & Pitfalls on Chest CT. Op Radiology Assistant en binnenkort ook met YouTube-video.
- Oefencasus om op te starten of aan te scherpen. Vraag een inlog voor de digitale leeromgeving aan bij de NVvR (info@radiologen.nl), ga ervoor! https://dlo.demedischspecialist.nl/course/view.php?id=449)
- *How I do it*. Verslag CTA-coronairen met Firdaus Mohamed Hoesein (https://www.youtube.com/watch?v=hR4nOfvBPRc) of met Nils Planken (https://youtu.be/jPC7OCxGN20?si=5prv34V5WgZzJOoC)

# [$^{18}$F]FET-PET gestuurd management van pseudoprogressie bij glioblastomen

**V. Ruijters, MD[1]; T. Snijders, MD, PhD[1]; prof. M. Lam, MD, PhD[2]; N. Tolboom, MD, PhD[2]**
*[1]Afdeling Neurologie, UMC Utrecht; [2]Afdeling Nucleaire Geneeskunde, UMC Utrecht*

## Samenvatting

Aminozuur PET scans, zoals met de radioligand [$^{18}$F]fluoroethyl-l-tyrosine (FET), zijn waardevolle aanvullingen op MRI voor de beeldvorming van gliomen, vooral bij het onderscheiden van tumorprogressie versus pseudoprogressie of radionecrose. Deze tracers kunnen de bloed-hersenbarrière passeren en bieden een nauwkeuriger beeld van de tumoruitbreiding dan contrast-MRI alleen. In enkele landen wordt [$^{18}$F]FET vanwege zijn langere halfwaardetijd en hoge specificiteit voor tumorweefsel het meest gebruikt. De [$^{18}$F]FET-PET scan wordt in Nederland daarentegen nog weinig ingezet vanwege beperkt bewijs voor patiëntenvoordeel, hoge kosten en twijfel onder artsen over de meerwaarde. De FET POPPING trial is daarom gericht op de klinische impact en kosteneffectiviteit van beleid gebaseerd op een extra [$^{18}$F]FET-PET scan. Bij patiënten met een glioblastoom die met chemoradiatie behandeld zijn en bij wie er tijdens MRI follow-up twijfel ontstaat tussen tumorprogressie of pseudoprogressie, wordt gerandomiseerd tussen het wel of niet verrichten van een extra [$^{18}$F]FET-PET scan, waarna klinisch beleid op de beschikbare beeldvorming gebaseerd wordt. Het doel is een snellere juiste diagnose te stellen, wat kan leiden tot een afname van onnodige behandelingen en wachttijd, verbeterde zorg en lagere kosten.

## Aminozuur PET bij gliomen

Gliomen zijn de meest voorkomende primaire kwaadaardige hersentumoren, met het glioblastoom, IDH-wildtype, WHO graad 4 (kortweg glioblastoom), als meest agressieve vorm. In het diagnostische- en behandeltraject van glioompatiënten staat beeldvorming met MRI scans centraal (1,2). Dit wordt gedaan middels standaard T1- en T2-gewogen opnames voor en na contrasttoediening, meestal aangevuld met perfusie-gewogen sequenties (3). De beperking van deze opnames is echter dat contrastmiddelaankleuring alleen zichtbaar is in gebieden waar de bloed-hersenbarrière (BBB) minder intact is, of waar er veel neovascularisatie speelt. Bij laaggradige gliomen is de BBB meestal intact en bij hooggradige gliomen, zoals glioblastomen, zijn er ook infiltratieve componenten die een intacte BBB behouden en derhalve geen contrastopname vertonen. Dit maakt het lastig om de uitgebreidheid van de tumor vast te stellen.

Een mogelijke oplossing wordt gevormd door PET imaging met aminozuurtracers zoals [$^{18}$F]FET, die net als essentiële aminozuren de BBB wel passeren, in tegenstelling tot contrastvloeistof. Aminozuurtracers worden vervolgens opgenomen door de L-type aminozuurtransporters (LAT) die zich op de tumorcellen bevinden. Dit mechanisme stelt aminozuurtracers in staat om zich specifiek op te hopen in hersentumoren, wat de basis vormt voor de klinische toepassingen in de beeldvorming van gliomen. Door passage van de BBB kunnen deze aminozuurtracers tumoractiviteit detecteren in zowel aankleurende als niet-aankleurende gebieden. Hiermee ontstaat een completer beeld van de tumoruitbreiding vergeleken met MRI contrastopnames alleen (4). Aminozuur PET imaging kan daarom als waardevolle aanvulling dienen op de standaard MRI voor verschillende indicaties in het diagnostisch- en behandeltraject van glioompatiënten.

In de literatuur worden met name de aminozuurtracers [$^{11}$C-methyl]-methionine ([$^{11}$C]MET), [$^{18}$F]FET en 3,4-dihydroxy-6-[$^{18}$F]-fluoro-L-phenylalanine ([$^{18}$F]FDOPA) genoemd voor indicaties zoals invasieve tumorgradering, visualiseren van de uitgebreidheid van een glioom (bijvoorbeeld voorafgaand aan bestraling), responsevaluatie en onderscheid tussen tumorprogressie en behandeleffecten (3). [$^{18}$F]FDOPA, hoewel effectief, heeft als nadeel dat het ook wordt opgenomen door de basale ganglia, wat de interpretatie van tumoren in deze regio kan bemoeilijken. [$^{11}$C]MET heeft de korte halfwaardetijd van koolstof-11 (ongeveer 20 minuten) als belangrijkste nadeel, wat de logistiek rond productie en gebruik aanzienlijk compliceert. Dit maakt [$^{11}$C]MET minder geschikt voor centra zonder on-site cyclotron (4). F-18 gelabelde tracers zoals [$^{18}$F]FET hebben daarentegen een langere halfwaardetijd (ongeveer 110

minuten) wat transport naar andere ziekenhuizen mogelijk maakt. Daarnaast bindt [$^{18}$F]FET met name aan LAT-2 transporters, die sterk tot expressie komen in glioomcellen; dit resulteert in een hoge specificiteit voor tumorweefsel. Tevens biedt de kinetiek van [$^{18}$F]FET opname aanvullende diagnostische informatie, vooral bij het onderscheiden van laaggradige en hooggradige gliomen (4). Aminozuurtracers zoals [$^{18}$F]FET hebben de voorkeur boven de 'standaard' [$^{18}$F]FDG tracer, die met name in het verleden soms werd gebruikt. [$^{18}$F]FDG heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan [$^{18}$F]FET, onder andere doordat [$^{18}$F]FDG een verhoogde opname geeft in de gezonde cortex en bij inflammatoire processen (5).

## Onderscheid tumor- en behandeleffecten

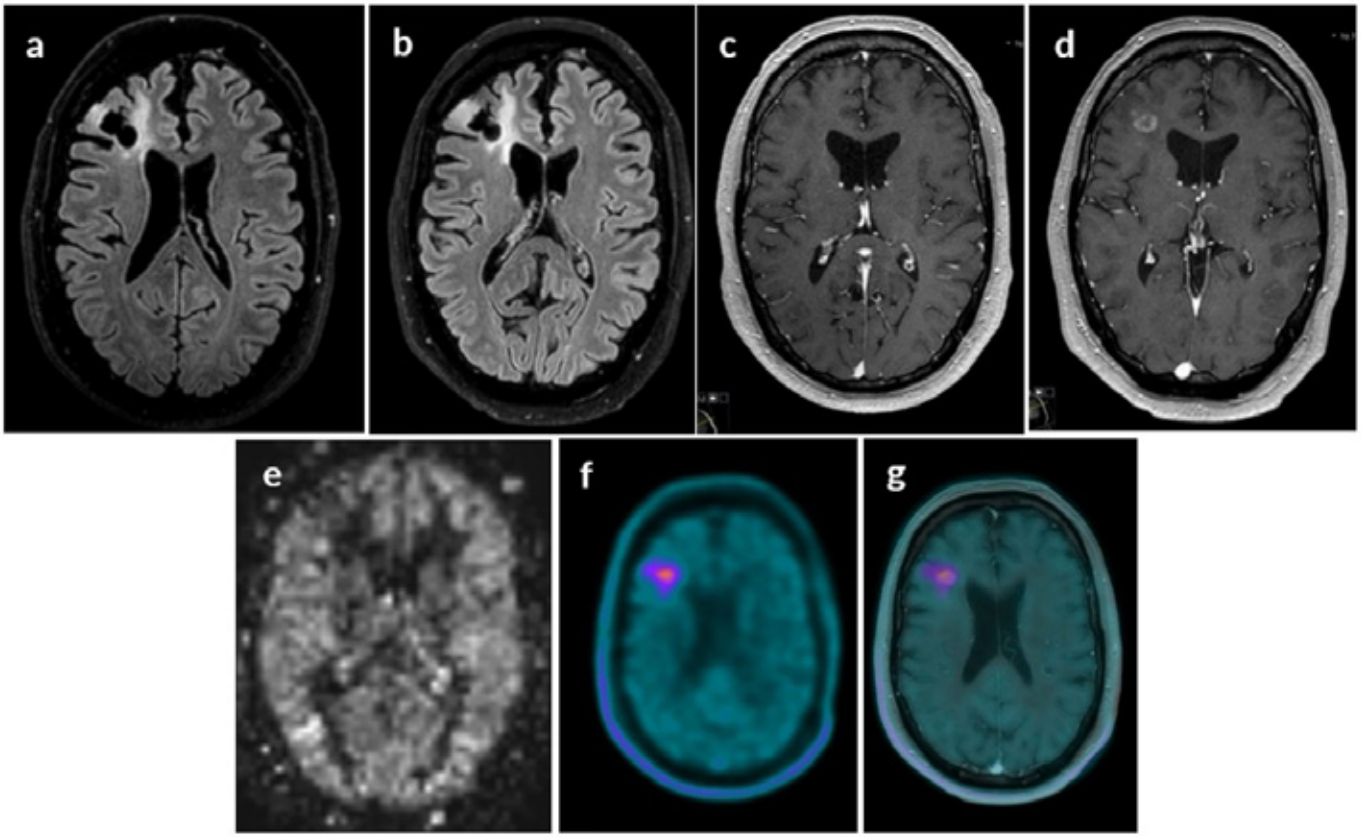
De detectie van tumorrecidief is de meest voorkomende indicatie voor het gebruik van aanvullende aminozuur PET imaging in de huidige praktijk (6). Met name het onderscheid tussen tumorprogressie en behandeleffecten is een veelvoorkomend probleem tijdens de behandeling van patiënten met een glioblastoom (6). Deze patiënten worden initieel meestal behandeld met een operatie gevolgd door concomitante chemoradiatie met temozolomide. Deze palliatieve behandeling leidt veelal tot effectieve maar tijdelijke stabilisatie van ziekte, resulterend in een mediane totale overleving van 14 tot 16 maanden (1,2). In de maanden na radiotherapie wordt bij ongeveer de helft van de glioblastoompatiënten nieuwe of toegenomen contrastaankleuring op de follow-up MRI gezien (7). Dit kan wijzen op tumorprogressie, maar (chemo-) radiotherapie kan ook nieuwe of toegenomen aankleuring veroorzaken, wat pseudoprogressie wordt genoemd. Pseudoprogressie wordt in dit artikel gebruikt als een overkoepelende term voor alle behandeleffecten na radiotherapie, inclusief radionecrose. Deze behandeleffecten nemen meestal vanzelf weer af in de tijd en vereisen een ander beleid dan tumorprogressie. Het kan tijdens de follow-up lastig zijn om onderscheid te maken tussen pseudoprogressie en tumorprogressie op de MRI. Additionele perfusie-gewogen MRI opnames geven extra informatie, maar vaak blijft twijfel bestaan (6,8). Bij de meerderheid van de patiënten waarbij er diagnostische twijfel bestaat tussen pseudo- en tumorprogressie wordt vaak in multidisciplinaire teams besloten om een werkdiagnose van pseudoprogressie aan te houden, en te wachten op de volgende MRI scan over 6 tot 12 weken, om te kijken hoe de afwijkingen zich ontwikkelen (7). Dit kan leiden tot een vertraging van de juiste diagnose, resulterend in mogelijke onnodige interventies. Soms wordt bijvoorbeeld gekozen voor het continueren van chemotherapie, waarna uiteindelijk de diagnose tumorprogressie gesteld wordt. Een ander voorbeeld van een onnodige interventie is dat bij twijfel over tumorprogressie soms een biopt of zelfs debulking wordt verricht waarna uit de pathologie blijkt dat de afwijkingen pseudoprogressie betroffen (9-11). Naast onnodige interventies vormt de periode van diagnostische onzekerheid ook een belasting voor patiënten en hun familieleden, wat invloed heeft op de kwaliteit van leven (12).

Tientallen onderzoeken naar diagnostische testaccuratesse hebben overtuigend aangetoond dat het toevoegen van een [$^{18}$F]FET-PET aan de klinische standaard MRI een hogere diagnostische nauwkeurigheid heeft voor de differentiatie van pseudoprogressie en tumorprogressie, in vergelijking met de MRI alleen (13-17). Dit heeft geleid tot aanbevelingen van de Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) werkgroep om een [$^{18}$F]FET-PET scan te verrichten naast de MRI, wanneer er twijfel bestaat tussen pseudoprogressie en tumorprogressie (3, 7) (zie figuur 1).

## Implementatie van [$^{18}$F]FET-PET in Nederland

Ten opzichte van buurlanden zoals Duitsland, Denemarken en België, waar veel centra de inzet van de [$^{18}$F]FET-PET scan bij verschillende indicaties in het diagnostische- en behandeltraject van gliomen hebben omarmd, is de implementatie van de [$^{18}$F]FET-PET in Nederland minder ver gevorderd, en zijn er nog meerdere hordes om te nemen. Ten eerste is de eerder genoemde aanbeveling van de Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) werkgroep gebaseerd op studies naar diagnostische nauwkeurigheid en niet op prospectieve, gerandomiseerde patiëntvoordeel- of kosteneffectiviteitsstudies. Geen van beide zijn namelijk vooralsnog gedaan. Een tweede probleem bij de landelijke implementatie van [$^{18}$F]FET-PET is dat de kosten relatief hoog zijn, zeker vergeleken met een MRI en ook ten opzichte van andere veel gebruikte radiofarmaca zoals [$^{18}$F]FDG. Mede vanwege de beperkte prognose van patiënten met een glioblastoom leeft er daarom twijfel of de [$^{18}$F]FET-PET voldoende meerwaarde biedt. In gerelateerde klinische settings tonen buitenlandse studies wel aan dat de toevoeging van [$^{18}$F]FET-PET kosteneffectief is (18,19). Er zijn echter geen onderzoeken gedaan die kijken naar de kosteneffectiviteit van een extra [$^{18}$F]FET-PET scan wanneer er twijfel bestaat tussen pseudo- en tumorprogressie bij glioblastoom patiënten na concomitante chemoradiatie.

Tot slot en wellicht het meest belangrijk: de meningen van behandelend artsen, zoals neurologen en neurochirurgen, over de toegevoegde waarde van [$^{18}$F]FET-PET zijn verdeeld. Dit leidt ertoe dat [$^{18}$F]FET-PET maar door een




*Figuur 1.* Onderscheid tussen tumorprogressie en pseudoprogressie met [$^{18}$F]FET-PET bij een patiënt met een glioblastoom, 3.5 jaar na chemoradiatie en herbestraling (a) voorgaande MRI T2 FLAIR opname (b) huidige MRI T2 FLAIR opname (c) voorgaande MRI T1 gadolinium opname (d) huidige MRI T1 gadolinium met nieuwe aankleuring frontaal rechterhemisfeer (e) huidige MRI perfusie opname met indruk van verhoogde perfusie ter plekke van de contrastaankleuring (f) [$^{18}$F]FET-PET CT beeld wat op basis van sterk verhoogde FET uptake past bij tumorprogressie (g) [$^{18}$F]FET-PET beeld gefuseerd met huidige MRI.

deel van de ziekenhuizen in Nederland wordt aangeboden, namelijk door hen die er positieve ervaringen mee hebben en er ook budget voor hebben. Dit leidt tot een heterogeen beleid in Nederland, waarbij sommige patiënten een aanvullende [$^{18}$F]FET-PET ondergaan bij specifieke indicaties, en andere patiënten in dezelfde situatie niet deze scan zullen ondergaan. Het is derhalve cruciaal om te bepalen of het vroeg en consistent inzetten van [$^{18}$F]FET-PET bij diagnostische twijfel patiëntvoordeel oplevert en daarnaast kosteneffectief is. Dit zou ervoor kunnen zorgen dat [$^{18}$F]FET-PET breed geaccepteerd en vergoed wordt, en hiermee beschikbaar wordt voor alle patiënten met een glioblastoom in Nederland.

## FET POPPING trial

Daarom is per 1 augustus 2024 de FET POPPING trial gestart in het UMC Utrecht, en zal deze de komende tijd verder worden opgestart in zeven andere centra in Nederland (MST, RUMC, MUMC, UMCG, EMC, AUMC en HMC). De FET POPPING trial is een diagnostische, gerandomiseerde klinische studie (RCT). Hierin onderzoeken wij de klinische en economische impact van beleid direct gebaseerd op een extra [$^{18}$F]FET-PET in combinatie met de MRI, vergeleken met beleid gebaseerd op de MRI alleen (standaard zorg), bij glioblastoompatiënten met twijfel tussen pseudo- en tumorprogressie na concomitante chemoradiatie. De hypothese is dat de toevoeging van een [$^{18}$F]FET-PET scan tot een snellere correcte diagnose van de oorzaak van de nieuwe of toegenomen aankleuring op MRI leidt dan reguliere MRI diagnostiek alleen. De verwachting is dat deze snellere juiste diagnose leidt tot een betere snellere start van het juiste beleid en daardoor minder onnodige onderzoeken en behandelingen; en uiteindelijk tot een betere kwaliteit van leven en een netto afname van zorgkosten. De verwachte looptijd van de trial is tot en met eind 2027, waarbij 144 patiënten zullen worden geïncludeerd. Deelnemers worden 1:1 gerandomiseerd in twee armen, waarbij de interventie-arm een extra [$^{18}$F]FET-PET scan krijgt en klinisch beleid wordt gemaakt op basis

van de MRI en [18F]FET-PET samen. Bij de controlegroep wordt klinisch beleid bepaald op basis van de MRI alleen, conform landelijke richtlijnen. Er wordt primair gekeken naar het aantal onnodige behandelingen en kwaliteit van leven in beide groepen. Onnodige behandelingen bestaan uit een biopt of operatie bij diagnostische twijfel en/of bij finale diagnose pseudoprogressie, en uit chemotherapie en bevacizumab kuren wanneer de uiteindelijke diagnose tumorprogressie blijkt. Tevens wordt er als secundaire uitkomstmaat onder andere gekeken naar de kosteneffectiviteit.

## Tot slot

Met de FET POPPING trial streven wij ernaar om de stap te zetten van diagnostische accuratesse van de [18F]FET-PET scan, naar de echte klinische meerwaarde, en uiteindelijk ook de kosten. Naar onze mening biedt deze – ook internationaal – unieke aanpak de meest solide basis om klinische implementatie op te baseren. ♦

## Referenties


1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10(5):459-66
2. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(23):2306-16
3. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. Neuro Oncol. 2016;18(9):1199-208
4. Santo G, Laudicella R, Linguanti F, et al. The Utility of Conventional Amino Acid PET Radiotracers in the Evaluation of Glioma Recurrence also in Comparison with MRI. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):844
5. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. J Nucl Med. 2007 Sep;48(9):1468-81
6. Heinzel A, Dedic D, Galldiks N, et al. Two Decades of Brain Tumour Imaging with O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET: The Forschungszentrum Jülich Experience. Cancers (Basel). 2022;14(14):3336
7. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(3):540-57
8. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. J Neurooncol. 2009;94(1):97-101
9. Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(11):1978-85
10. Flies C, Becker A, van Hecke W, et al. PATH-06. Histopathological characteristics of treatment-induced effects versus progression in 180 re-resection samples from irradiated gliomas grade 2-4. Neuro Oncol. 2023;25(Suppl 5):v167-8
11. Smith NJ, Deaton TK, Territo W, et al. Hybrid 18F-Fluoroethyltyrosine PET and MRI with Perfusion to Distinguish Disease Progression from Treatment-Related Change in Malignant Brain Tumors: The Quest to Beat the Toughest Cases. J Nucl Med. 2023;64(7):1087-92
12. Brocken P, Prins JB, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF. The faster the better?—A systematic review on distress in the diagnostic phase of suspected cancer, and the influence of rapid diagnostic pathways. Psychooncology. 2012;21(1):1-10
13. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, et al. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(11):1464-70
14. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(5):685-95
15. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. Neuro Oncol. 2015;17(9):1293-300
16. Singnurkar A, Poon R, Detsky J. 18F-FET-PET imaging in high-grade gliomas and brain metastases: a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol. 2023;161(1):1-12
17. de Zwart PL, van Dijken BRJ, Holtman GA, et al. Diagnostic Accuracy of PET Tracers for the Differentiation of Tumor Progression from Treatment-Related Changes in High-Grade Glioma: A Systematic Review and Metaanalysis. J Nucl Med. 2020;61(4):498-504
18. Heinzel A, Müller D, Yekta-Michael SS, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for evaluation of brain metastasis recurrence after radiotherapy: an effectiveness and cost-effectiveness analysis. Neuro Oncol. 2017;19(9):1271-8
19. Rosen J, Werner JM, Ceccon GS, et al. MRI and 18F-FET-PET for Multimodal Treatment Monitoring in Patients with Brain Metastases: A Cost-Effectiveness Analysis. J Nucl Med. 2024;65(6):838-44

# Toegevoegde waarde van tau-PET bij diagnostische onzekerheid: opzet en methodologie van het TAP-TAU onderzoek

**J.F. Somsen, MSc[1]; M.R. Vermeiren, MD[3,4]; G. Luurtsema, PhD[1]; F.E. Reesink, MD, PhD[2]; J.J. de Vries, MD[2]; N.A. Verwey, MD, PhD[7]; L. Hempenius, MD, PhD[7]; N. Tolboom, MD, PhD[8]; prof. G.J. Biessels, MD, PhD[9]; J.M. Biesbroek, MD, PhD[9,10]; prof. M.W. Vernooij, MD, PhD[11,12]; S.E.M. Veldhuijzen van Zanten, MD, PhD[11]; H. Seelaar, MD, PhD[13]; E.M. Coomans, PhD[3]; prof. C.E. Teunissen, PhD[14]; A.W. Lemstra, MD, PhD[3]; A.C. van Harten, MD, PhD[3]; L.N.C. Visser, PhD[3,6]; prof. W.M. van der Flier, PhD[3,5]; E.M. van de Giessen*, MD, PhD[4]; R. Ossenkoppele*, PhD[3,15]**

*gedeelde laatste auteur

*Departments of [1]Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and [2]Neurology, University of Groningen, University Medical Center Groningen; [3]Alzheimer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam; Departments of [4]Radiology & Nuclear Medicine; [5]Epidemiology and Data Science, and [6]Medical Psychology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam; [7]Geriatric Center and Department of Neurology, Medical Center Leeuwarden; [8]Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht; [9]Department of Neurology and Neurosurgery, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht; [10]Department of Neurology, Diakonessenhuis Hospital; Departments of [11]Radiology and Nuclear Medicine, [12]Epidemiology, and [13]Neurology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam; [14]Neurochemistry Laboratory, Amsterdam UMC; [15]Clinical Memory Research Unit, Lund University, Lund, Sweden*

## Abstract

*Achtergrond:* Met de recente introductie van ziektemodificerende behandelingen voor de ziekte van Alzheimer (AD) en de nationale ambitie voor gepersonaliseerde diagnostiek, is nauwkeurige detectie van onderliggende pathologie van belang. Tau-PET biedt mogelijkheden om AD-pathologie te detecteren, maar de toegevoegde klinische waarde ervan moet nog worden vastgesteld.

*Methoden:* Het TAP-TAU onderzoek is een prospectief longitudinaal multicentrisch onderzoek waarin driehonderd patiënten met milde cognitieve klachten of milde dementie een tau-PET scan krijgen. Patiënten worden geïncludeerd wanneer er na standaarddiagnostiek onzekerheid blijft bestaan over de diagnose. Het primaire doel is het bepalen van de impact van tau-PET op de diagnose, diagnostische zekerheid en patiëntenzorg. Secundair wordt tau-PET vergeleken met plasma biomarkers en AI-classificatiemethoden. Naast kwantitatieve uitkomstmaten worden ook patiëntervaringen geëvalueerd met vragenlijsten en interviews. Voorafgaand aan het onderzoek is een uitgebreid harmonisatieproject uitgevoerd met een Hoffman 3D-hersenfantoom om kwantitatieve vergelijkbaarheid tussen de verschillende PET/CT scanners te waarborgen.

*Resultaten:* Het onderzoek is in oktober 2024 gestart met een wervingsperiode tot oktober 2026.

*Conclusie:* Het TAP-TAU onderzoek evalueert de toegevoegde klinische waarde van tau-PET binnen een realistische klinische setting, specifiek bij geheugenkliniekpatiënten bij wie na standaarddiagnostiek nog sprake is van diagnostische onzekerheid. De resultaten van deze studie zullen bijdragen aan het formuleren van aanbevelingen over welke patiënten het grootste voordeel hebben van een tau-PET scan.

## Introductie

### Achtergrond

De ziekte van Alzheimer (AD) wordt pathologisch gekenmerkt door cerebrale amyloïd-β (Aβ) plaques en neurofibrillaire tau-kluwens (neurofibrillary tangles, NFTs) (1). Het onderscheiden van AD van andere neurologische en psychiatrische

aandoeningen is uitdagend door drie belangrijke factoren. Allereerst is er sprake van een overlap tussen verschillende neurodegeneratieve aandoeningen in klinische symptomen en patronen van neurodegeneratie, geïdentificeerd met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en [$^{18}$F] fluorodeoxyglucose PET ([$^{18}$F]FDG-PET) (1,2). Ten tweede kunnen er atypische presentaties voorkomen (1). Ten derde blijkt uit postmortem onderzoek dat de meeste individuen met pathologisch gedefinieerde AD comorbide pathologieën hebben, zoals vasculaire, Lewy body, en TAR DNA-bindend eiwit 43 (TDP-43) pathologieën (3). Deze mengvormen compliceren nauwkeurige diagnostiek.

## Huidige diagnostische uitdagingen

Met de recente goedkeuring van ziektemodificerende behandelingen (disease modifying treatments, DMTs) voor AD is nauwkeurige diagnostiek van toenemend belang. DMTs grijpen specifiek aan op AD-pathologie en vereisen een betrouwbare pathologische diagnose voor optimale patiëntselectie (5). Conventionele beeldvorming zoals MRI en [$^{18}$F]FDG-PET missen de moleculaire specificiteit om de onderliggende neuropathologie te detecteren (2). Hoewel Aβ-biomarkers, gemeten in cerebrospinale vloeistof (CSF) en met amyloïd-PET, zeer gevoelig zijn voor AD-pathologie, is hun specificiteit voor het onderscheiden van symptomatische AD van andere neurodegeneratieve aandoeningen beperkt (4).

Biomarkers van cerebrale Aβ-pathologie kunnen namelijk tot wel twintig jaar vóór klinische symptomen afwijkend zijn en de prevalentie van Aβ-pathologie neemt toe met de leeftijd, ook in cognitief gezonde individuen (4,6,7). Ook verhoogde concentraties van gefosforyleerd tau (p-tau-biomarkers) in CSF en plasma, die vroege veranderingen in tau metabolisme weerspiegelen, worden vaak gezien bij toenemende leeftijd (8,9). Bij geheugenkliniekpatiënten met afwijkende Aβ- en p-tau-biomarkers is het daarom niet altijd duidelijk of AD-pathologie of een andere neurodegeneratieve aandoening de primaire oorzaak is van de cognitieve stoornissen. Deze diagnostische uitdagingen benadrukken de behoefte aan aanvullende, specifiekere AD biomarkers.

## Potentiële rol van tau-PET

Tau positronemissietomografie (tau-PET) biedt nieuwe mogelijkheden voor het detecteren van AD-pathologie bij cognitieve stoornissen. Gangbare tau-PET tracers binden specifiek aan de combinatie van 3R/4R isovormen van het tau-eiwit, kenmerkend voor AD (10,11). Deze moleculaire specificiteit onderscheidt tau-PET van conventionele biomarkers en maakt de techniek waardevol voor differentiaaldiagnostiek. Onderzoek toont aan dat tau-PET een hoge specificiteit heeft (~90%) voor het diagnosticeren van symptomatische AD, waarbij de techniek het best presteert bij matige tot gevorderde tau-accumulatie (11,12).

Een belangrijk diagnostisch voordeel is de sterke associatie tussen tau-pathologie en het klinisch beeld. De ruimtelijke verdeling van tau-ophopingen in het brein vertoont een duidelijke samenhang met het cognitieve profiel van patiënten (13,14). Bovendien is tau-PET een goede voorspeller van ziekteprogressie (14).

Vanwege de hoge specificiteit voor symptomatische AD, onderscheidt tau-PET zich van vroege Aβ- en p-tau-biomarkers. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft daarom tau-PET goedgekeurd voor klinisch gebruik bij patiënten met cognitieve stoornissen die worden geëvalueerd voor AD (10).

## Doelstellingen

De toegevoegde waarde van tau-PET in de klinische praktijk moet nog worden vastgesteld. Het TAP-TAU-onderzoek is onderdeel van het TAP-Dementie consortium, waarbij TAP staat voor 'Timely, Accurate en Personalized'. Dit consortium richt zich op het verbeteren van het diagnostisch proces bij dementie door validatie en implementatie van nieuwe diagnostische biomarkers (www.tap-dementia.nl). TAP-TAU onderzoekt specifiek de klinische impact van tau-PET. In lijn met de nationale ambitie voor gepersonaliseerde diagnostiek, is het primaire doel het onderzoeken van de impact van tau-PET bij patiënten met milde cognitieve klachten (MCI) of milde dementie waarbij na standaarddiagnostiek onzekerheid in de onderliggende etiologie blijft bestaan, met name bij atypische presentaties of verdenking op gemengde pathologie.

Het secundaire doel is het vergelijken van tau-PET met potentieel minder invasieve en kosteneffectieve diagnostische methoden, zoals plasma biomarkers en AI-gebaseerde classificatiesystemen. Deze vergelijking past in een breder perspectief van biomarker evaluatie. Dit moet leiden tot betere diagnostische strategieën voor de toenemend complexe patiëntenpopulatie in geheugenklinieken.

# Methoden

## Onderzoeksopzet

### Deelnemende centra

Dit multicentrisch onderzoek wordt uitgevoerd in vijf Nederlandse geheugenklinieken, waarvan vier academische centra (Amsterdam UMC, Erasmus MC Rotterdam, UMC Utrecht en UMC Groningen) en één

niet-academisch centrum (Medisch Centrum Leeuwarden). Patiënten uit het Diakonessenhuis worden verwezen naar het UMC Utrecht, terwijl de scan voor deelnemers uit het Medisch Centrum Leeuwarden wordt uitgevoerd in het UMC Groningen.

### Onderzoekspopulatie en selectiecriteria

Voor de tau-PET-groep wordt gestreefd naar inclusie van driehonderd patiënten van vijftig jaar of ouder in het stadium van milde cognitieve stoornissen (MCI, CDR 0,5) of milde dementie (CDR 1). De inclusie wordt verdeeld over de deelnemende centra, waarbij het Amsterdam UMC 150 patiënten includeert en de overige centra gezamenlijk 150 patiënten. Het Amsterdam UMC vormt daarnaast een controlegroep van ongeveer zestig patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen maar afzien van de tau-PET-scan. Een volledig overzicht van de inclusie- en exclusiecriteria is weergegeven in tabel 1.

Voorafgaand aan inclusie dienen deelnemers het reguliere diagnostische traject te hebben doorlopen. Dit traject kan per centrum verschillen maar bestaat minimaal uit cognitieve screening en MRI onderzoek met een 3D T1-gewogen sequentie. Deelname is mogelijk wanneer er na deze diagnostiek onzekerheid bestaat over de onderliggende oorzaak (diagnostische zekerheid <85% op een visueel-analoge schaal) en AD in de differentiaaldiagnose staat. Het betreft specifiek patiënten met:

- verdenking op gemengde pathologie
- een atypische klinische presentatie
- tegenstrijdige of niet-conclusieve informatie uit andere diagnostische onderzoeken, zoals MRI of liquoranalyse

### Wervingsprocedure

De werving start tijdens reguliere consulten waarin de behandelend arts de resultaten van diagnostische toetsen en multidisciplinaire besprekingen bespreekt. Bij diagnostische onzekerheid licht de arts de mogelijkheid voor deelname aan het TAP-tau onderzoek toe en de informatiebrief wordt gedeeld. Ook tijdens vervolgafspraken kunnen patiënten worden geworven bij aanhoudende diagnostische onzekerheid of veranderingen in het klinische beeld. Na een bedenktijd van vijf werkdagen wordt bij interesse een afspraak voor de startmetingen gepland, waarbij de deelnemer in aanwezigheid van een onderzoeker de toestemmingsverklaring ondertekent. Deelnemers moeten naar het oordeel van de behandelend arts bekwaam zijn om een weloverwogen beslissing te nemen over deelname en in staat zijn de onderzoeksprocedures te ondergaan.

## Onderzoeksprocedures

De tijdlijn van het onderzoek is grafisch weergegeven in figuur 1. De startmetingen bestaan uit een tau-PET scan en bloedafname voor biomarker analyse. Gelijktijdig vullen deelnemers vragenlijsten in over patiëntwelzijn, met specifieke aandacht voor angst- en onzekerheidsscores. De behandelend arts documenteert in het patiëntregistratieformulier de initiële diagnose, de mate van diagnostische zekerheid en het huidige zorgplan. Deze gegevens vormen de uitgangssituatie voor het verdere onderzoek.

*Tabel 1.* Inclusiecriteria en exclusiecriteria voor het TAP-TAU-onderzoek.

| inclusiecriteria | exclusiecriteria |
|---|---|
| leeftijd ≥50 jaar | behandeling met anti-amyloïd/tau-middel |
| MCI of milde dementie (CDR 0,5-1) | stralingsbelasting overschreden |
| regulier diagnostisch traject doorlopen, minimaal bestaande uit cognitieve screening en MRI met 3D T1-gewogen sequentie | structurele afwijkingen op MRI en voorgeschiedenis van klinisch significante aandoeningen die kunnen interfereren |
| diagnostische zekerheid <85% | vrouwen in de vruchtbare leeftijd |
| AD in differentiaaldiagnose | voorgeschiedenis van ernstige allergie of overgevoeligheid |
| in staat de onderzoeksprocedures te ondergaan | |
| bekwaam een weloverwogen beslissing te nemen over deelname | |

Ongeveer vier weken na de startmetingen volgt een uitslaggesprek waarbij de arts de tau-PET bevindingen met de patiënt bespreekt en het patiëntregistratieformulier actualiseert met nieuwe diagnostische inzichten. Patiënten kunnen afzien van het ontvangen van hun tau-PET-uitslag. Aansluitend vullen deelnemers vragenlijsten in over hun welzijn. Deze evaluatie wordt vier weken later herhaald wanneer deelnemers tijd hebben gehad om te reflecteren op de uitslag.

Een jaar na de startmetingen volgt een klinische evaluatie ter beoordeling van de ziekteprogressie. De behandelaar vult nogmaals het patiëntregistratieformulier in. Op dit moment wordt tevens een selectie van twintig deelnemers uitgenodigd voor een semigestructureerd telefonisch interview. Voor deze selectie worden deelnemers gestratificeerd op basis van hun scan-uitkomst (negatief/matig/gevorderd tau-patroon), patiëntkenmerken en ervaringen met de scan. Deze interviews bieden inzicht in de impact van tau-PET diagnostiek op het dagelijks leven van de deelnemers.

### Vragenlijsten

Gedurende het onderzoek worden op verschillende momenten gevalideerde vragenlijsten afgenomen. Bij aanvang vullen deelnemers vragenlijsten in die zich richten op:

- medische kennis en informatiebehoefte
- motivatie voor de tau-PET scan
- gezondheidsgedrag
- angstgevoelens (State-Trait Anxiety Inventory - STAI-S)
- onzekerheid (Mishel Uncertainty of Illness Scale - MUIS)
- kwaliteit van leven (ICEpop CAPability measure for Older people - ICECAP-O)

Na het uitslaggesprek zijn er twee meetmomenten voor vragenlijsten:

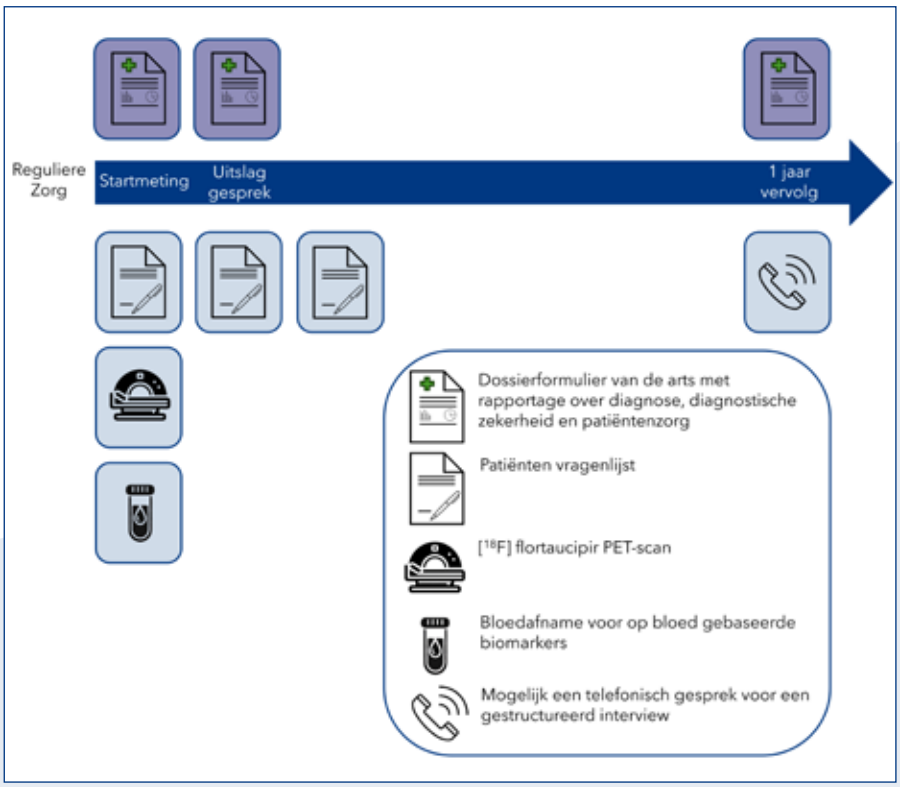
1. Direct na bekendmaking tau-PET-resultaten:
   - EORTC Quality of Life Questionnaire-Information module (tevredenheid informatie)
   - herhaling van STAI-S, MUIS en ICECAP-O
   - Patient Satisfaction Questionnaire (verkort voor beoordeling informatie-herinnering en tevredenheid uitslaggesprek
2. Vier weken na bekendmaking:
   - EORTC Quality of Life Questionnaire-Information module
   - herhaling van STAI-S, MUIS en ICECAP-O
   - Decision Regret Scale (spijt)
   - aanvullende vragen over scanervaringen en gezondheidsgedrag

Bij het klinisch vervolgonderzoek na één jaar wordt de ziekteprogressie beoordeeld middels de MMSE en/of MoCA, waarbij het CRF wordt bijgewerkt met de actuele diagnose, diagnostische zekerheid en eventuele aanpassingen in de patiëntenzorg. Deze procedure wordt ook gevolgd voor de controlegroep van het Amsterdam UMC.

Het afsluitende semigestructureerde interview volgt een gevalideerde topiclijst met focus op drie hoofdthema's:

- impact van de scan op het dagelijks leven
- omgang met diagnostische informatie
- ervaren diagnostische waarde

Deze interviews worden opgenomen, getranscribeerd en thematisch geanalyseerd.




*Figuur 1.* Tijdlijn van het TAP-TAU onderzoek.

Alle vragenlijsten zijn gevalideerd in het Nederlands en kunnen naar voorkeur digitaal of op papier worden ingevuld.

## Beeldvorming

### Scanner harmonisatie

Voor aanvang van de patiëntmetingen is een harmonisatieprotocol uitgevoerd voor kwantitatieve vergelijkbaarheid tussen de verschillende PET/CT scanners. Per scanner is een statische 30-minuten fantoomscan gemaakt met een Hoffman 3D-hersenfantoom, gevuld met ongeveer 50 MBq [$^{18}$F] bij aanvang van de acquisitie. De verkregen beelden zijn gereconstrueerd met verschillende protocollen en geanalyseerd met gevalideerde software. Per reconstructie zijn grijze stof (gray matter, GM) recovery, witte stof (white matter, WM) recovery, GM/WM-ratio, SUVr en effectieve resolutie bepaald en vergeleken met een digitaal referentieobject. Voor elke scanner is het optimale reconstructieprotocol geselecteerd voor zo groot mogelijke onderlinge vergelijkbaarheid.

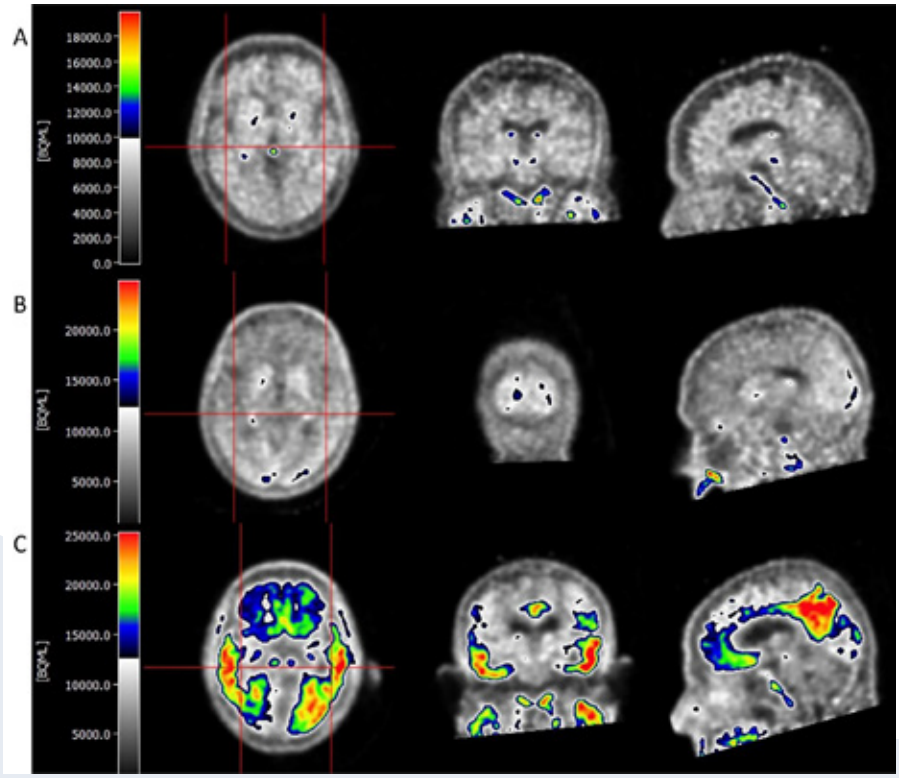
### Tau-PET procedures

Voor dit onderzoek wordt de tau-PET tracer [$^{18}$F] flortaucipir (AV-1451) gebruikt, specifiek bindend aan de 3R/4R tau-isovormen kenmerkend voor AD. Voor toediening wordt een intraveneuze canule geplaatst. Het UMC Utrecht en Erasmus MC gebruiken conventionele PET/CT scanners met een standaarddosis van 225 MBq. Het Amsterdam UMC en UMC Groningen daarentegen maken gebruik van long axial field of view (LAFoV) PET/CTscanners met een verhoogde sensitiviteit, waardoor een lagere dosis van 140 MBq mogelijk is. Het hoofd wordt geïmmobiliseerd en met behulp van lasers gepositioneerd, waarbij de orbito-meatale lijn parallel aan de detectoren ligt.

De PET beeldvorming wordt uitgevoerd volgens twee protocollen: een statisch en een dynamisch protocol. Het statische protocol bestaat uit een 20 minuten durende PET scan die exact 80 minuten na injectie start (80-100 minuten post-injectie), voorafgegaan door een CT scan voor attenuatiecorrectie. Het dynamische protocol bestaat uit drie onderdelen: een initiële 30 minuten scan direct na injectie, gevolgd door een pauze van 50 minuten, en tot slot dezelfde 20 minuten scan als in het statische protocol (80-100 minuten post-injectie). Dit dynamische protocol maakt kinetische modelleringsstudies mogelijk om de tracerfarmacokinetiek te onderzoeken. Beide protocollen worden uitgevoerd onder standaard rustcondities.

De PET beelden worden centraal beoordeeld door twee nucleair geneeskundigen in het Amsterdam UMC, geblindeerd voor klinische informatie, volgens de FDA visuele beoordelingsmethode, die gevalideerd is met autopsie-bevestigde tau-pathologie als gouden standaard. Bij de visuele beoordeling wordt onderscheid gemaakt tussen drie patronen (zie figuur 2):

- een negatief AD-tau-patroon: geen verhoogde neocorticale activiteit of verhoogde activiteit beperkt tot mesiotemporaal, anterolateraal temporaal en/of frontaal gebied
- een matig AD-tau-patroon: verhoogde neocorticale activiteit




*Figuur 2.* Representatieve tau-PET-scans met [$^{18}$F]flortaucipir.
Voorbeelden van visuele beoordelingen van tau-PET-beelden, waarbij drie classificatiepatronen worden geïllustreerd volgens de FDA-gevalideerde methode voor [$^{18}$F]flortaucipir: (A) visueel negatief patroon; (B) matig positief patroon; en (C) gevorderd positief patroon. Deze scans zijn representatief en gebaseerd op eerdere tau-PET onderzoeken uitgevoerd in het Amsterdam UMC.

in posterolaterale temporale of occipitale gebieden
- een gevorderd AD-tau-patroon: verhoogde neocorticale activiteit in de pariëtaalkwab of precuneus, of verhoogde activiteit frontaal in combinatie met posterolateraal temporaal, pariëtaal of occipitaal

De nucleair geneeskundigen kennen een betrouwbaarheidsscore (0-5) toe aan hun beoordeling en geven een gedetailleerde beschrijving van de aangedane gebieden. Deze beoordeling wordt gecommuniceerd aan de behandelend arts. De kwantitatieve validatie gebeurt via Standardized Uptake Value ratio (SUVr) metingen, waarbij de cerebellaire grijze stof als referentiegebied wordt gebruikt. Region of Interest (ROI) analyses worden uitgevoerd in relevante hersengebieden, waaronder een temporale meta-ROI en temporopariëtale ROI.

## Biomarker analyse

De bloedafname vindt plaats tijdens dezelfde startmeting, bij voorkeur via de al aanwezige canule voor de PET tracer. Er worden twee ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) buizen afgenomen onder niet-nuchtere condities. Het bloed wordt binnen twee uur verwerkt en opgeslagen of direct ingevroren voor latere analyse in het neurochemisch laboratorium van het Amsterdam UMC. Hier worden verschillende dementiegerelateerde biomarkers bepaald, waaronder amyloïd-β 42/40 ratio (Aβ42/40), tau-isovormen, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Neurofilament Light chain (NfL) en het Apolipoprotein E (ApoE) genotype. Daarnaast wordt de Roche Alzheimer bloedtest uitgevoerd.

## Data-analyse

Voor de analyse worden zowel conventionele statistische methoden als geavanceerde machine learning-technieken gebruikt. Het TAP-DANCE project, onderdeel van het TAP-Dementie Consortium, ontwikkelt momenteel een AI classificatiemodel voor de automatische beoordeling van PET beelden.
Het primaire onderzoeksdoel richt zich op veranderingen in diagnose en patiëntenzorg. Deze worden uitgedrukt in percentages voor zowel de tau-PET als de controlegroep.
De analyses worden gestratificeerd naar patiëntkenmerken (verdenking gemengde pathologie, atypische presentatie, tegenstrijdige diagnostische informatie), beschikbaarheid van amyloïd biomarkers en tau-PET uitkomst.
Voor de statistische toetsing worden McNemar toetsen gebruikt voor verschillen tussen pre- en post-PET metingen, chi-kwadraat toetsen voor groepsvergelijkingen en variantieanalyse (ANOVA) voor doorlopende uitkomstmaten zoals diagnostische zekerheid en welzijn van patiënten.

Voor het secundaire doel worden meerdere analyses uitgevoerd. De overeenstemming tussen tau-PET en plasma biomarkers wordt uitgedrukt in percentage overeenkomstige uitslagen, waarbij ook wordt onderzocht of een stapsgewijze benadering het aantal benodigde tau-PET scans kan verminderen. De diagnostische nauwkeurigheid van het AI model (AD versus niet-AD) wordt met tau-PET vergeleken via ROC analyse. De interviews worden volgens gestandaardiseerde methodiek geanalyseerd.

## Ethische overwegingen en data delen

TAP-TAU wordt uitgevoerd volgens de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) en in overeenstemming met de principes van de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association (WMA). De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Amsterdam UMC heeft het onderzoek goedgekeurd (EU klinisch onderzoeksnummer 2023-505430-10-00). De verwerking van gegevens gebeurt in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) en de Nederlandse Uitvoeringswet AVG. De privacy en vertrouwelijkheid van deelnemers wordt gedurende het gehele onderzoek gerespecteerd.

## Discussie

TAP-TAU onderzoekt de toegevoegde klinische waarde van tau-PET bij geheugenkliniekpatiënten met diagnostische onzekerheid. Deze onzekerheid komt voort uit de eerder beschreven diagnostische uitdagingen: atypische presentaties, overlap in kliniek en tests en de aanwezigheid van gemengde pathologie (19,20). Door systematisch te onderzoeken welke patiënten het meest baat hebben bij tau-PET beeldvorming, draagt TAP-TAU bij aan evidence-based richtlijnen voor gepast gebruik in de klinische praktijk (15).

Dit onderzoek is relevant nu de eerste ziektemodificerende behandelingen voor AD beschikbaar komen. DMTs vereisen niet alleen een nauwkeurige AD-diagnose, maar ook inzicht in de aanwezigheid van co-pathologieën die de behandelrespons kunnen beïnvloeden (5). De hoge specificiteit van tau-PET voor symptomatische AD maakt het een veelbelovende techniek voor gerichte en doelmatige patiëntselectie voor deze vaak kostbare behandelingen (11,15).
Met de nationale ambitie om in 2025 voor elke persoon met dementie een diagnose op maat te hebben, is de validatie van nieuwe diagnostische technieken essentieel.

Recent onderzoek toont consistent aan dat moleculaire biomarkers de diagnostische nauwkeurigheid verbeteren en het medisch beleid beïnvloeden. Zo leidt amyloïd-PET

tot aanpassingen in de diagnose bij 23-44% van de gevallen en tot wijzigingen in het behandelplan bij 24-65% van de patiënten (16,17). Nederlandse zorgdata laten zien dat nauwkeurige moleculaire diagnostiek bijdraagt aan een later optreden van verpleeghuisopnames, verminderde sterfte en lagere zorgkosten (18). Deze gunstige kosteneffectiviteit van precisiediagnostiek is relevant, gezien de toenemende behandelmogelijkheden en de verwachte verdubbeling van het aantal mensen met dementie in Nederland in 2030. De hogere specificiteit van tau-PET voor symptomatische AD in vergelijking met amyloïd-PET suggereert een minstens vergelijkbare klinische en economische impact (11,19).

Onderzoek naar de klinische impact van tau-PET is nog schaars. Eerste resultaten bij een reguliere patiëntenpopulatie in geheugenklinieken tonen diagnostische veranderingen in 28% van de gevallen bij onbekende amyloïd-status, afnemend tot ongeveer 8% bij bekende amyloïd-status (19,20). TAP-TAU richt zich specifiek op patiënten bij wie de grootste diagnostische winst wordt verwacht: degenen met aanhoudende diagnostische onzekerheid na reguliere diagnostiek.

TAP-TAU is ingebed in het bredere TAP-Dementie consortium, waardoor synergie mogelijk is met parallelle projecten. Zo worden nieuwe plasma biomarkers (TAP-PAT) en AI classificatiesystemen (TAP-DANCE) direct vergeleken met tau-PET, wat bijdraagt aan kosteneffectieve diagnostische algoritmes. Deze geïntegreerde aanpak sluit aan bij de nationale strategie voor het ontwikkelen en implementeren van innovatieve diagnostische methoden.

Bij het ontwerp van dit multicentrische onderzoek zijn verschillende methodologische keuzes gemaakt om de wetenschappelijke kwaliteit te waarborgen. Om de technische variabiliteit tussen centra te minimaliseren, is voorafgaand aan het onderzoek een uitgebreid harmonisatieprotocol uitgevoerd met een Hoffman 3D-hersenfantoom. Deze kwantitatieve harmonisatie van alle scanners waarborgt de betrouwbaarheid van de multicentrische analyses voor de longitudinale metingen en vergelijkingen tussen centra. Het niet-gerandomiseerde design is bewust gekozen, omdat randomisatie het onderscheidend vermogen voor de primaire vraagstelling naar de klinische impact van tau-PET zou verminderen. Hoewel de controlegroep in het Amsterdam UMC selectiebias kan vertonen door verschillen in diagnostische zekerheid of risicoperceptie tussen patiënten die wel of niet deelnemen, wordt dit in de analyse meegewogen. Het gebruik van klinisch vervolgonderzoek na één jaar als vervangend meetpunt voor pathologische validatie is een pragmatische keuze, consistent met vergelijkbaar onderzoek. De variatie in diagnostische procedures tussen deelnemende centra weerspiegelt de klinische realiteit en versterkt de generaliseerbaarheid van de bevindingen.

## Conclusie

TAP-TAU adresseert de behoefte aan evidence-based implementatie van tau-PET in de klinische praktijk. Dit onderzoek is actueel vanwege de introductie van ziektemodificerende behandelingen en de nationale focus op gepersonaliseerde diagnostiek, die het belang van valide diagnostische technieken benadrukken. Dit onderzoek heeft als doel de toegevoegde waarde van tau-PET systematisch te evalueren bij patiënten met diagnostische onzekerheid na standaarddiagnostiek. De combinatie van tau-PET met nieuwe diagnostische methoden, zoals plasma biomarkers en AI technieken, kan waardevolle inzichten opleveren voor een nauwkeurigere en efficiëntere diagnostische aanpak.

Hoewel de resultaten nog moeten worden vastgesteld, biedt TAP-TAU de potentie om concrete aanbevelingen te formuleren voor de optimale inzet van tau-PET bij specifieke patiëntengroepen. Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van kosteneffectieve diagnostische strategieën, die zijn afgestemd op de steeds complexere populatie van geheugenkliniekpatiënten. Dit kan uiteindelijk bijdragen aan een betere diagnostische nauwkeurigheid en patiëntenzorg in een tijdperk waarin gepersonaliseerde en doelgerichte zorg steeds belangrijker wordt. ♦

## Referenties


1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2016;388:505-17
2. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol. 2020;19:951-62
3. Robinson JL, Richardson H, Xie SX, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. Brain. 2021;144:953-62
4. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA. 2015;313:1924-38
5. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. Lancet Neurol.

2022;21:726-34
6. Fagan AM, Xiong C, Jasielec MS, et al. Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. Sci Transl Med. 2014;6:226ra30.
7. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of alzheimer's disease. Neuron. 2013;80:1347-58
8. Pichet Binette A, Franzmeier N, Spotorno N, et al. Amyloid-associated increases in soluble tau is a key driver in accumulation of tau aggregates and cognitive decline in early Alzheimer. Nat Commun. 2022;13:6635
9. Mattsson-Carlgren N, Andersson E, Janelidze S, et al. Aβ deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive tau PET in Alzheimer's disease. Sci Adv. 2020;6:eaaz2387.
10. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, et al. Positron Emission Tomography Imaging with [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. JAMA Neurol. 2020;77:829
11. Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [18F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. JAMA. 2018;320:1151-62
12. Jack CR, Wiste HJ, Botha H, et al. The bivariate distribution of amyloid-β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes. Brain. 2019;142:3230-42
13. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. Brain. 2016;139:1551-67
14. Ossenkoppele R, Smith R, Ohlsson T, et al. Associations between tau, Aβ, and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. Neurology. 2019;92:e601-12.
15. Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Diagnostic performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative disorders. JAMA Neurol. 2020;77:955-65
16. De Wilde A, Van Der Flier WM, Pelkmans W, et al. Association of amyloid positron emission tomography with changes in diagnosis and patient treatment in an unselected memory clinic cohort: the ABIDE project. JAMA Neurol. 2018;75:1062-70
17. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography with subsequent change in Clinical Management among Medicare Beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. JAMA. 2019;321:1286-94
18. van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, et al. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting. Alzheimers Dement. 2023;19:2006-13
19. Altomare D, Caprioglio C, Assal F, et al. Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:2200-11
20. Smith R, Hägerström D, Pawlik D, et al. Clinical utility of tau Positron Emission Tomography in the diagnostic workup of patients with cognitive symptoms. JAMA Neurol. 2023;80:749-56

# De Dutch Parkinson Cohort (DUPARC) studie

**E. de Meyer, MD[1,2]; S. van der Zee, MSc, PhD[3]; S. Slingerland, MD[3]; A.K. Dortmond, MSc[3]; G.N. Stormezand, MD, PhD[2]; S.K. Meles, MD, PhD[3]; prof. T. van Laar MD, PhD[3]**
*[1]Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België, [2]Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, [3]Afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

## Introductie

De ziekte van Parkinson (PD) is een van de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen wereldwijd. De diagnose van PD kan worden gesteld bij aanwezigheid van de typische motorsymptomen, namelijk bradykinesie, rigiditeit en/of rusttremor (1). Naast deze typische symptomen bestaan echter ook een hele reeks belangrijke niet-motorische symptomen zoals cognitieve achteruitgang, gastro-intestinale stoornissen, visuele stoornissen, depressie, apathie, slaapproblemen, en autonome stoornissen. Deze niet-motorische klachten kunnen in elk stadium van de ziekte optreden, maar kunnen ook vooraf gaan aan de typische motorische symptomen (2). De symptomen bij PD zijn heterogeen en verschillende klinische subtypes kunnen worden onderscheiden, elk met een unieke combinatie en ernst van symptomen. Dit wijst op mogelijke variaties in de onderliggende pathofysiologische mechanismen van de PD-subtypes.

Momenteel zijn er enkel symptomatische behandelingen beschikbaar, die voornamelijk gericht zijn op het verlichten van motorsymptomen. Ondanks veelbelovende *targets*, intensief onderzoek en belangrijke vorderingen in de afgelopen decennia, is er tot op heden geen ziekte-modificerende therapie voor de ziekte van Parkinson beschikbaar. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er in klinische studies vaak geen rekening wordt gehouden met de verschillende subtypes van PD die patiënten kunnen hebben. De heterogeniteit van de ziekte maakt het moeilijk om een universele ziekte-modificerende therapie te ontwikkelen die bij alle patiënten effectief is. Daarnaast ontbreekt een strategie om patiënten op basis van subtype te selecteren voor klinische studies, wat het ontwikkelen en testen van gerichte therapieën bemoeilijkt. Om de verschillende subtypes van PD en hun progressie beter te kunnen herkennen en behandelen, werd in 2017 het DUPARC-cohort opgericht.

## De DUPARC studie

De Dutch Parkinson Cohort (DUPARC) studie is een monocentrische, prospectieve, observationele studie waarin data verzameld werd van 150 *de novo* PD patiënten die nog geen behandeling kregen bij baseline, met follow-up onderzoeken na een jaar en na drie jaar. Deelnemers werden geïncludeerd via het Parkinson Platform Noord Nederland (PPNN) en doorgestuurd naar het Universiteit Medisch Centrum Groningen (UMCG) waar klinische data verzameld werd via verschillende vragenlijsten, motorisch onderzoek, neuropsychologisch onderzoek, bloedonderzoek, fecesonderzoek, genetische screening, en uitgebreide beeldvorming met [$^{18}$F]dihydroxyphenylalanine ([$^{18}$F]FDOPA), [$^{18}$F]fluoroethoxybenzovesamicol ([$^{18}$F]FEOBV) PET en structurele en functionele MRI. Een volledig overzicht van de vragenlijsten en onderzoeken kan teruggevonden worden in de protocol paper van de DUPARC studie (3).

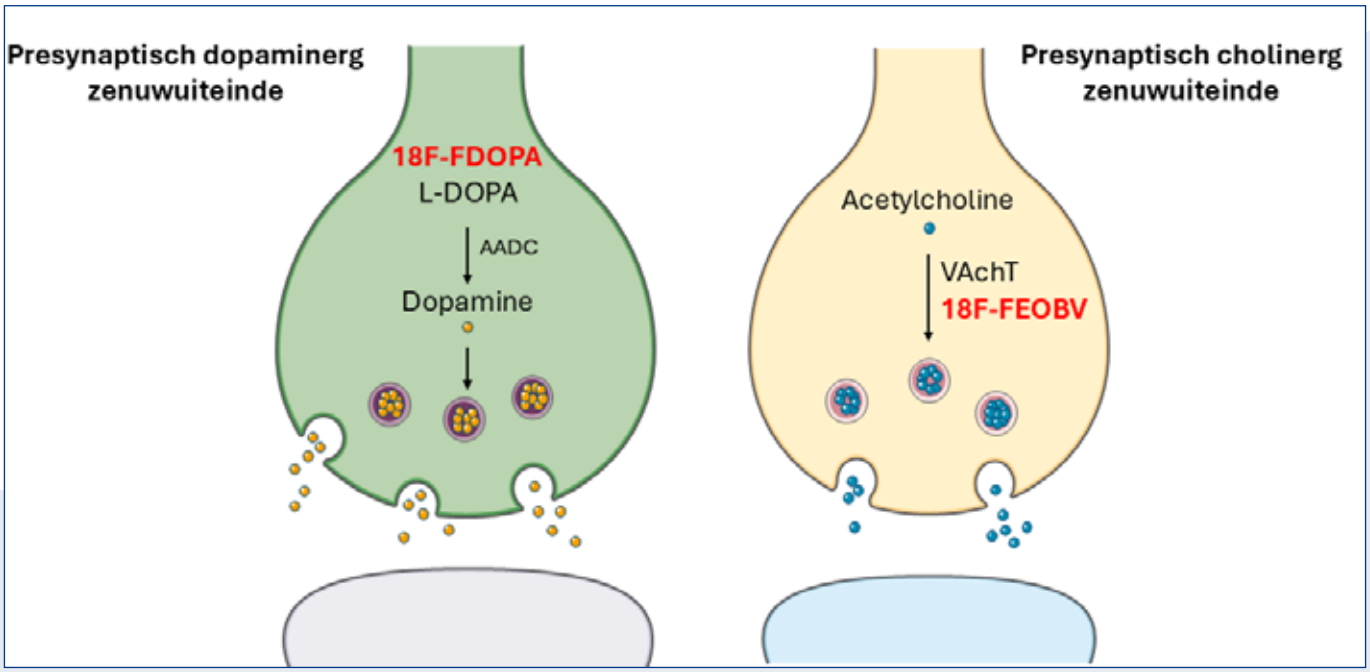
## Nucleaire beeldvorming in de DUPARC studie

Nucleaire beeldvorming speelt een centrale rol in de DUPARC studie. Met behulp van [$^{18}$F]FDOPA PET en [$^{18}$F]FEOBV PET worden respectievelijk de dopaminerge en cholinerge systemen in beeld gebracht, waardoor we betere inzichten kunnen krijgen in de neurobiologische veranderingen in de hersenen bij de ziekte van Parkinson.

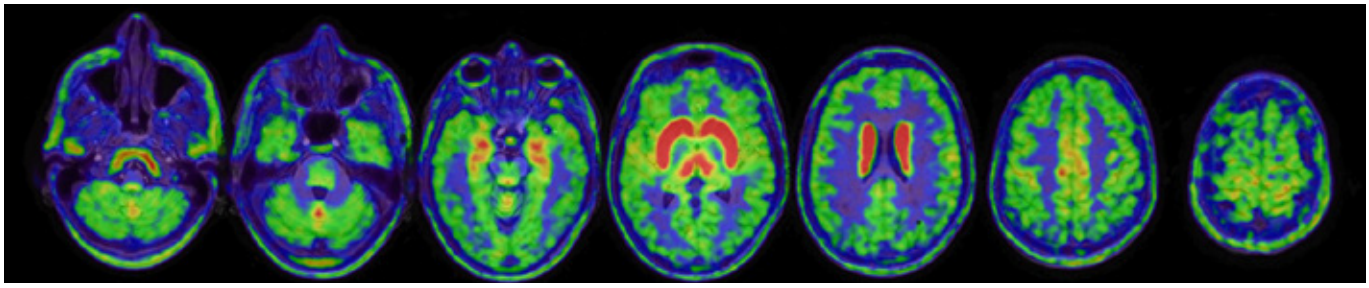
Het verlies van dopamine producerende neuronen in de substantia nigra is kenmerkend voor de ziekte van Parkinson en leidt tot een geleidelijk verlies van dopaminerge innervatie in het striatum wat een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van de typische motorische symptomen (4). Dit proces begint doorgaans asymmetrisch, contralateraal aan de kant waar de eerste klinische motorische symptomen merkbaar zijn (5). De striatale dopaminerge degeneratie start typisch in het posterieure putamen, en breidt zich vervolgens uit naar het anterieure putamen, het dorsale caudatus en uiteindelijk ook het ventrale striatum (6). Bij deze neurodegeneratieve aandoening zijn ook dopaminerge veranderingen buiten het striatum waargenomen, maar het belang hiervan is op heden nog niet helemaal duidelijk (7). [$^{18}$F]FDOPA PET maakt het mogelijk om presynaptische dopaminerge innervatie in beeld te brengen. De tracer volgt dezelfde weg als endogeen dopamine en wordt opgenomen in het neuron. Daar wordt

het omgezet naar [$^{18}$F]dopamine door aromatisch L-aminozuur-decarboxylase en wordt vervolgens opgeslagen in presynaptische vesikels (8) (figuur 1). In de klinische praktijk wordt deze tracer routinematig gebruikt om een presynaptisch dopaminerg defect aan te tonen, wat belangrijk is in de differentiaal diagnose tussen neurodegeneratief parkinsonisme en parkinsonisme van andere origine (bijvoorbeeld medicamenteus, vasculair of psychogeen) (9).
Naast het dopaminerge systeem speelt ook cholinerge transmissie een belangrijke rol in de ziekte. Dit systeem reguleert verschillende functies van menselijk gedrag, zoals cognitie, motorische controle en slaap (10). Bij PD is verstoring van de cholinerge transmissie geassocieerd met cognitieve achteruitgang, loopproblemen, freezing, vallen, REM-slaapgedragsstoornis (RBD), neuropsychiatrische manifestaties en reukstoornissen (11). Het cholinerg systeem is reeds in een vroeg stadium van de ziekte betrokken, zelfs voorafgaand aan het optreden van motorische symptomen (11).

[$^{18}$F]FEOBV bindt zich aan de vesiculaire acetylcholine-transporter (VAChT), een eiwit dat bijna alleen voorkomt in presynaptisch cholinerge zenuwuiteinden en verantwoordelijk is voor het transporteren van acetylcholine in de presynaptische vesikels (figuur 1). Hiermee biedt deze tracer een directe maat voor de integriteit van cholinerge zenuwuiteinden, in tegenstelling tot indirecte markers zoals acetylcholinesterase (AChE). Bij gezonde personen toont [$^{18}$F]-FEOBV een verdeling in de hersenen die overeenkomt met de bekende anatomie van cholinerge zenuwen, met de hoogste concentraties in het striatum, gevolgd door de thalamus, cerebellaire vermis, amygdala, hippocampus en cerebrale cortex (12) (figuur 2). Op dit moment wordt deze tracer voornamelijk gebruikt in het kader van wetenschappelijk onderzoek en zijn er verdere studies nodig om de bruikbaarheid en validiteit van de tracer in een klinische setting te evalueren.
Voor zowel [$^{18}$F]FDOPA als [$^{18}$F]FEOBV PET beeldvorming kan gebruik gemaakt worden van een laattijdige statische scanningsprocedure, waarmee resultaten behaald worden die sterk correleren met meer complexe scanningsmethoden (12,13). Door gebruik te maken van ratio's ten opzichte van een stabiele referentieregio kan een kwantificatie bekomen worden van de integriteit van presynaptische dopaminerge en cholinerge neuronen, zonder de noodzaak van volledige kinetische modellering. Deze methode zorgt voor een minder grote belasting voor patiënten ten opzichte van een volledige compartimentele kinetische analyse met een dynamisch scanningsprotocol, wat met name relevant is naargelang de ziekte vordert en patiënten kwetsbaarder worden.




*Figuur 1.*



*Figuur 2.*

## Resultaten uit de DUPARC studie

De verzamelde data van het DUPARC cohort hebben reeds waardevolle inzichten opgeleverd over de rol van cholinerge innervatie en de impact ervan op het klinisch beeld in de vroegtijdige fase van PD. Zo werd er vastgesteld dat er al significante veranderingen in cholinerge innervatie optreden bij *de novo* PD-patiënten, en dit zowel bij patiënten met een cognitieve stoornis als bij cognitief intacte patiënten. Dit wijst op een algemene cholinerge denervatie, met name in de posterieure corticale gebieden, dat al aanwezig is in het begin van de ziekte ongeacht de cognitieve status (14). Daarnaast werd bij cognitief intacte patiënten een verhoogde cholinerge binding waargenomen in cerebellaire en subcorticale regio's ten opzichte van gezonde vrijwilligers, wat kan wijzen op een compenserende upregulatie van het cholinerge systeem in de vroege stadia van de ziekte (14).
De meest voorkomende genetische risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson is een mutatie in het *GBA1*-gen, dat codeert voor het enzym glucocerebrosidase. Dit wordt geassocieerd met een jongere leeftijd bij diagnose en een snellere progressie van de ziekte, vaak met ernstigere cognitieve stoornissen (15). Binnen de DUPARC studie werd bij *de novo* PD patiënten met *GBA1*-mutaties meer wijdverspreide cholinerge denervatie waargenomen in vergelijking met patiënten zonder deze mutaties ten opzichte van gezonde controles (16). Deze bevindingen suggereren dat de cholinerge veranderingen mogelijk eerder optreden en uitgebreider zijn bij PD patiënten met een *GBA1*-mutatie, wat kan bijdragen tot de snellere ziekteprogressie die bij deze patiëntengroep gezien wordt.

Ook met onderzoeken buiten nucleaire beeldvorming werden reeds belangrijke resultaten bekomen uit de DUPARC studie. Zo werd aangetoond dat het microbioom significant verschilt bij patiënten met de ziekte van Parkinson, ten opzichte van gezonde vrijwilligers, en dit reeds in het *de novo* stadium zonder de invloed van dopaminerge medicatie (17). Daarnaast werd met optische coherentie tomografie (OCT) vastgesteld dat de dikte van de retina bij *de novo* PD patiënten significant dunner is dan bij gezonde vrijwilligers, in een meer uitgebreid en wijdverspreid patroon dan gezien wordt bij glaucoom (18).

## Toekomst

De follow-up ronde van de DUPARC studie drie jaar na diagnose, waaraan 119 deelnemers hebben deelgenomen, werd recent succesvol afgerond. De nieuwe follow-up ronde is inmiddels gestart, waarbij de eerste deelnemers nu zes jaar na hun initiële diagnose opnieuw zijn onderzocht. Het doel is om deze follow-up rondes elke drie jaar te blijven herhalen. De DUPARC studie zal zo belangrijke inzichten kunnen bieden in het longitudinale verloop van de ziekte van Parkinson en de daarmee samenhangende neurobiologische veranderingen. De combinatie van beeldvorming met klinische, biologische en genetische gegevens zal verder bijdragen aan een beter begrip van het ziekteverloop en maakt het mogelijk om patronen in ziekteprogressie te identificeren. Dit kan waardevolle perspectieven bieden voor toekomstige interventies die gericht zijn op het vertragen van de ziekte en het verbeteren van de levenskwaliteit, afgestemd op de behoeften van de individuele patiënt. ♦

## Referenties


1. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591-601
2. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1600-11
3. Boertien JM, van der Zee S, Chrysou A, et al. Study protocol of the DUtch PARkinson Cohort (DUPARC): a prospective, observational study of de novo Parkinson's disease patients for the identification and validation of biomarkers for Parkinson's disease subtypes, progression and pathophysiology. BMC Neurology. 2020;20(1):245
4. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. Lancet. 2024;403(10423):293-304
5. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The

mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5(9):796-802
6. Fu JF, Wegener T, Klyuzhin IS, et al. Spatiotemporal patterns of putaminal dopamine processing in Parkinson's disease: A multi-tracer positron emission tomography study. Neuroimage Clin. 2022;36:103246
7. Moore RY, Whone AL, Brooks DJ. Extrastriatal monoamine neuron function in Parkinson's disease: an 18F-dopa PET study. Neurobiol Dis. 2008;29(3):381-90
8. Firnau G, Garnett ES, Chirakal R, et al. [18F]fluoro-L-dopa for the in vivo study of intracerebral dopamine. Int J Rad Appl Instrum A. 1986;37(8):669-75
9. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(8):1885-912
10. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. Neuron. 2012;76(1):116-29
11. Pasquini J, Brooks DJ, Pavese N. The Cholinergic Brain in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2021;8(7):1012-26
12. Petrou M, Frey KA, Kilbourn MR, et al. In vivo imaging of human cholinergic nerve terminals with (-)-5-(18) F-fluoroethoxybenzovesamicol: biodistribution, dosimetry, and tracer kinetic analyses. J Nucl Med. 2014;55(3):396-404
13. Jokinen P, Helenius H, Rauhala E, Brück A, Eskola O, Rinne JO. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. J Nucl Med. 2009;50(6):893-9
14. van der Zee S, Kanel P, Gerritsen MJJ, et al. Altered Cholinergic Innervation in De Novo Parkinson's Disease with and Without Cognitive Impairment. Mov Disord. 2022;37(4):713-23
15. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. Brain. 2013;136(Pt 2):392-9
16. Slingerland S, van der Zee S, Carli G, et al. Cholinergic innervation topography in GBA-associated de novo Parkinson's disease patients. Brain. 2024;147(3):900-10
17. Boertien JM, Murtomäki K, Pereira PAB, et al. Fecal microbiome alterations in treatment-naive de novo Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2022;8(1):129-8
18. Chrysou A, Heikka T, van der Zee S, et al. Reduced Thickness of the Retina in de novo Parkinson's Disease Shows A Distinct Pattern, Different from Glaucoma. J Parkinsons Dis. 2024;14(3):507-19

# Zoektocht naar de neurobiologische basis voor long COVID: de VeCosCO studie

**D. Visser, PhD[1,2,3]; S.S.V.Golla, PhD[1,2]; X. Palard-Novello, MD, PhD[1,4]; S.C.J. Verfaillie, PhD[5,6,7]; A. Verveen, MSc[5,6]; E. van de Giessen, MD, PhD[1,2]; P.T. Nieuwkerk, PhD[5,6]; VeCosCO working group; R.C. Schuit[1,2]; prof. M. Kassiou[8]; prof. A.D. Windhorst[1,2]; S. Biere-Rafi, MD, PhD[9]; B. Appelman, MD[10,11]; prof. M. van Vugt[10,12]; prof. F. Barkhof[1,2,13]; prof. B.N.M. van Berckel[1,2]; prof. R. Boellaard[1,2]; prof. H. Knoop[5,6], N. Tolboom, MD, PhD[3]**

*[1]Department of Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam UMC; [2]Amsterdam Neuroscience, Brain Imaging, [3]Department of Radiology & Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht; [4]Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, Rennes, France; [5]Department of Medical Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam UMC; [6]Amsterdam Public Health Research Institute; [7]GGz inGeest Specialized Mental Health Care, Amsterdam; [8]School of Chemistry, Faculty of Science, University of Sydney, Sydney, New South Wales, 2050, Australia; [9]Family Medicine , Amsterdam; [10]Amsterdam Institute for Infection and Immunity, Infectious Diseases; [11]Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Center for Experimental and Molecular Medicine; [12]Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine, Department of Medicine; [13]Institute of Neurology and Healthcare Engineering, University College London, London, UK*

## Samenvatting

De VeCosCO studie heeft als doel om de neurobiologische basis van langdurige Vermoeidheid en Cognitieve klachten na COVID-19 te onderzoeken middels [$^{18}$F]DPA-714 (total body) PET. Deze tracer wordt gebruikt om neuro-inflammatie in beeld te brengen en is enkel beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden en niet voor klinische toepassingen. De dataverzameling van de studie is afgerond en er kunnen geen mensen meer deelnemen of aangemeld worden. De (eerste) resultaten laten zien dat er globaal verhoogde ontstekingsactiviteit in de hersenen van mensen met persisterende vermoeidheid en concentratieproblematiek na COVID-19 gemeten wordt wanneer je het vergelijkt met mensen die deze persisterende klachten na COVID-19 niet rapporteren. Deze bevinding wordt gedreven door een subset van mensen met verhoogde ontstekingsactiviteit binnen de grotere groep van mensen met persisterende klachten. Het suggereert dat er een neuro-inflammatoir subtype van long COVID bestaat waarbij neuro-inflammatoire activiteit aanwezig is. Dit is uiteraard van groot belang in het kader van fenotypering en (gepersonaliseerde) behandeling. De impact van de verhoogde neuro-inflammatoire activiteit op de vermoeidheids- en concentratieklachten is nog onvoldoende duidelijk, gezien er geen verband is gevonden tussen de mate van ontstekingsactiviteit in de hersenen en de mate van gerapporteerde klachten. Vervolgonderzoek met onder andere [$^{18}$F]FDG en uitgebreide (f)MRI zal hier hopelijk meer inzicht in geven.

## Long COVID

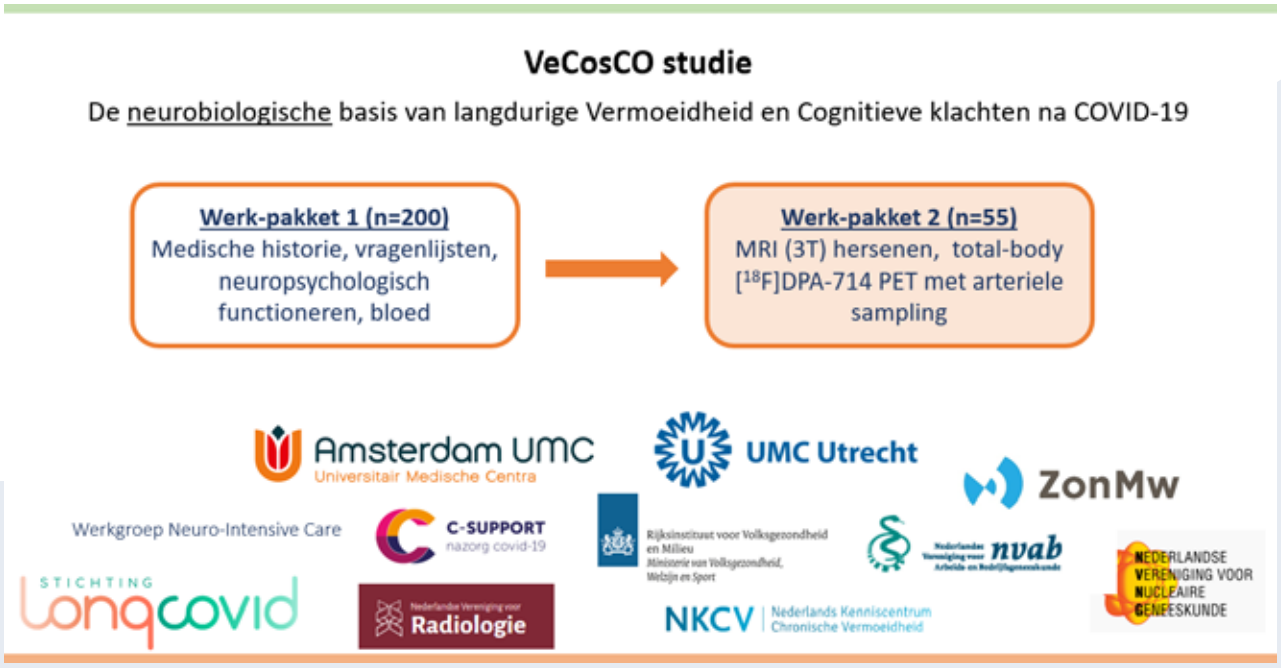
Long COVID, ook wel post-COVID syndroom genoemd, verwijst naar langdurige gezondheidsklachten die sommige mensen ervaren na herstel van een SARS-CoV-2 infectie. Er is sprake van long COVID als de gezondheidsklachten langer dan drie maanden aanhouden. Deze gezondheidsklachten kunnen variëren van mild tot ernstig en kunnen aanhoudende symptomen omvatten zoals vermoeidheid, kortademigheid en concentratieproblemen, maar ook effecten op langere termijn zoals schade aan hart, longen en hersenen. De aanhoudende klachten hebben vaak een negatieve invloed op het functioneren en op de kwaliteit van leven. Een substantieel deel van de mensen met long COVID is niet meer (volledig) op werk inzetbaar. Long COVID is daarmee niet alleen een groot probleem voor patiënten en hun omgeving, maar heeft ook maatschappelijke impact. Er is nog veel onduidelijk over de pathofysiologie van het ziektebeeld en er is behoefte aan effectieve behandelingen die (de oorzaken van) long COVID klachten

kunnen verminderen of wegnemen. Met wetenschappelijk onderzoek wordt geprobeerd de benodigde inzichten en vooruitgang te bieden.

## VeCosCO studieopzet

De VeCosCO studie heeft als doel om de neurobiologische basis van langdurige Vermoeidheid en Cognitieve klachten na COVID-19 te onderzoeken. Een uitgebreid studieprotocol is eerder gepubliceerd (1). Voor deze studie zijn tweehonderd mensen, veelal uit bestaande Nederlandse COVID-19 cohorten, geworven die ten minste drie maanden geleden een bewezen SARS-CoV-2 infectie hadden doorgemaakt. Deelnemers werden ingedeeld in een groep met persisterende klachten of een groep zonder persisterende klachten. Deze verdeling vond plaats op basis van de score op de Checklist of Individual Strength (CIS) vragenlijst vermoeidheid en concentratie subschalen, waarbij respectievelijk grenswaarden van ≥18 en ≥35 gehanteerd werden voor aanwezigheid van ernstige vermoeidheid en concentratieproblematiek. Op basis hiervan bestond de groep met persisterende vermoeidheid en concentratieproblematiek uit 122 deelnemers, en de groep zonder deze persisterende klachten uit 78 deelnemers.

De studie bestaat uit twee werk-pakketten, met elk eigen doelstellingen (figuur 1).
Het eerste werk-pakket richt zich op uitgebreide fenotypering van langdurige klachten na COVID-19. Hiervoor worden met behulp van onder andere uitgebreide vragenlijsten en neuropsychologisch onderzoek de aard, omvang en duur van de langdurige klachten na COVID-19 en de gevolgen daarvan in kaart gebracht. Hierbij wordt gericht op het identificeren van risicofactoren voor het krijgen van langdurige klachten. Daarnaast wordt in beeld gebracht welke herstel- en nazorg is ontvangen en welke eigen initiatieven mensen met bewezen doorgemaakte COVID-19 hebben ondernomen om herstel te bevorderen. Voor het beantwoorden van de vraagstukken binnen het eerste werk-pakket zijn de gegevens van alle tweehonderd geïncludeerde deelnemers onderzocht.
Het tweede werk-pakket richt zich op het bestuderen van de pathofysiologie van long COVID door gebruik te maken van beeldvormende technieken voor de hersenen. Binnen deze studie worden positron emissie tomografie (PET) en (functionele) magnetic resonance imaging (MRI) gebruikt in een deel van de mensen uit het eerste werk-pakket. In een groep van 55 deelnemers tussen de 30 en 65 jaar oud, waarvan 40 persisterende klachten rapporteren en 15 niet, wordt geprobeerd meer inzicht te krijgen in de onderliggende pathofysiologie van de langdurige klachten. Hiermee kunnen mogelijk aanknopingspunten voor behandeling en voorspellers voor respons op behandeling worden geïdentificeerd. Verdere informatie in dit artikel zal zich met name richten op de PET beeldvorming van werk-pakket 2.




*Figuur 1.* Overzicht van de opzet en belangrijkste metingen binnen de VeCosCO studie.

## Beeldvorming – PET

De PET scan zoals uitgevoerd binnen deze studie is bijzonder om meerdere redenen. Allereerst wordt de tracer [$^{18}$F] N,N-diethyl-2-(2-(4-(2-[$^{18}$F]fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl)acetamide, ofwel [$^{18}$F]DPA-714 gebruikt. Dit is een experimentele tracer die enkel in gespecialiseerde onderzoekscentra gebuikt wordt en niet voor klinische doeleinden beschikbaar is. De tracer bindt aan de translocator protein (TSPO). Dit eiwit is onder normale omstandigheden in zeer lage hoeveelheid aanwezig in de hersenen, maar komt vele malen meer tot expressie bij inflammatoire activiteit (bij activatie van microglia in het bijzonder). Deze tracer wordt dan ook binnen wetenschappelijk onderzoek gebruikt als maat voor neuro-inflammatie. De bindingaffiniteit voor deze tracer is afhankelijk van het TSPO genotype van deelnemers, waarbij lage-, midden-, en hoge-affiniteit genotypen bestaan. Voor werk-pakket 2 zijn alleen mensen geïncludeerd met (midden- en) hoge-affiniteit TSPO genotypen.
Een ander uniek aspect aan de PET scans binnen deze studie is het gebruikte protocol. De acquisitie van de TSPO PET scans is erop gericht de tracerbinding volledige te kwantificeren. Het protocol bestaat uit een 60 minuten durende dynamische acquisitie, waarbij gedurende de scan continue online en manuele arteriële sampling plaatsvindt.
De uitvoer van dit soort scans is complex en vereist een gemotiveerd en kundig multidisciplinair team. Dit wordt dan ook alleen in enkele gespecialiseerde centra in de wereld gedaan en de huidige studie is met 55 deelnemers de grootste van deze soort wereldwijd.
Tot slot is er gebruik gemaakt van een hoog-sensitieve total-body PET/CT scanner. De scans zijn uitgevoerd in het Amsterdam UMC, waar een Siemens Biograph Vision Quadra Total-Body PET/CT systeem beschikbaar is. Deze systemen zijn vele malen sensitiever dan conventionele PET/CT systemen en maken het met een field-of-view van meer dan een meter mogelijk het grootste gedeelte van het lichaam in een enkele positie (dynamisch) in beeld te brengen en de tracerkinetiek van meerdere organen te bekijken.

Kortom, met zijn volledig kwantitatieve, 60 minuten durende dynamische [$^{18}$F]DPA-714 PET scan met arteriële sampling op een hoog-sensitief total-body PET CT systeem in mensen met en zonder langdurige klachten na COVID-19 is deze studie uniek in de wereld.

## Status en eerste resultaten van de studie

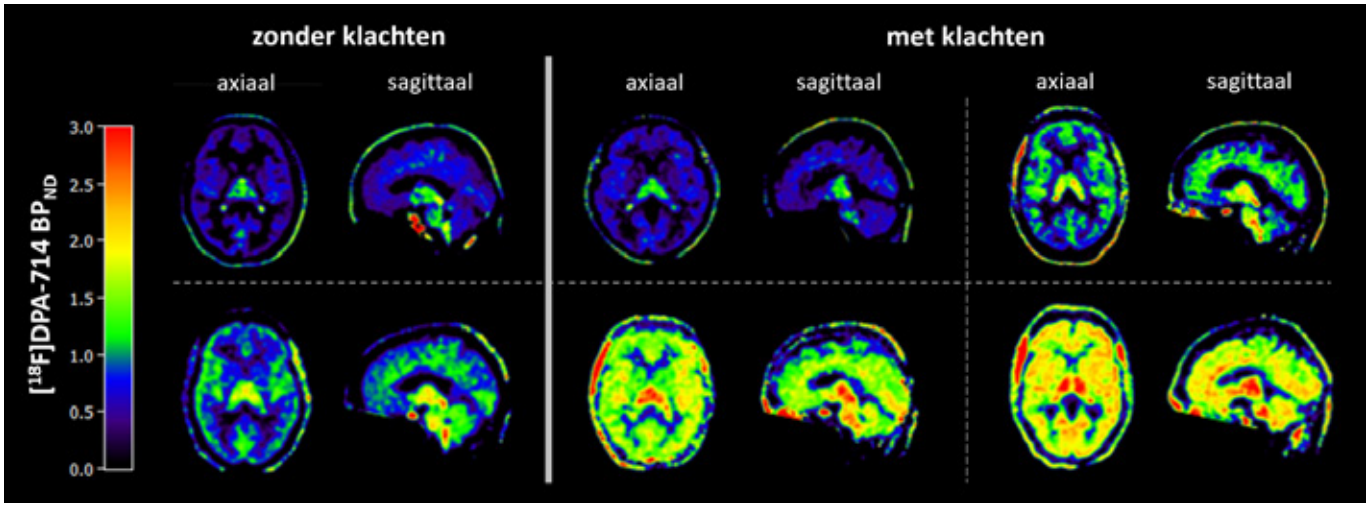
De dataverzameling van de studie is afgerond. Dat betekent dat er geen mensen meer deel kunnen nemen of aangemeld kunnen worden voor deelname. Er zijn al een aantal wetenschappelijke artikelen verschenen en er wordt nog aan een aantal artikelen gewerkt. Zoals eerder genoemd is het uitgebreide studieprotocol van VeCosCO eerder gepubliceerd (1).

Vanuit werk-pakket 1 is het artikel "Neuropsychological functioning after COVID-19: minor differences between individuals with and without persistent complaints after SARS-CoV-2 infection" gepubliceerd (2). In grote lijnen is gevonden dat mensen die subjectieve ernstige vermoeidheid en concentratieproblemen na COVID-19 vertonen doorgaans geen objectiveerbare cognitieve stoornissen bij uitgebreide neuropsychologische tests laten zien. Resultaten uit het VeCosCO cohort over onder andere zorggebruik en werkvermogen, longitudinale neuropsychologische uitkomsten en latente factoren voor het ontstaan van persisterende klachten worden naar verwachting op korte termijn gepubliceerd.

Resultaten van werk-pakket 2 zijn grotendeels verwerkt in wetenschappelijke artikelen, en zijn ingestuurd voor publicatie in wetenschappelijke tijdschriften.
In het kort laten de resultaten zien dat er globaal verhoogde ontstekingsactiviteit is in de hersenen van mensen met persisterende vermoeidheids- en concentratie klachten na COVID-19, wanneer je het vergelijkt met mensen zonder deze klachten na COVID-19. Deze bevinding wordt gedreven door een subset van mensen met verhoogde ontstekingsactiviteit binnen de grotere groep van mensen met persisterende klachten, zoals te zien is in figuur 2. Deze bevindingen suggereren dat er een neuro-inflammatoir subtype van long COVID bestaat waarbij neuro-inflammatoire activiteit aanwezig is. Dit is uiteraard van groot belang in het kader van fenotypering en (gepersonaliseerde) behandeling. De impact van de verhoogde neuro-inflammatoire activiteit op de vermoeidheids- en concentratieklachten is nog onvoldoende duidelijk, gezien er geen duidelijk verband is gevonden tussen de mate van ontstekingsactiviteit in de hersenen en de mate van gerapporteerde klachten.

## Klinische implementatie

De tracer die gebruikt is voor deze studie is alleen maar beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden en niet voor klinische toepassingen. Er is dus ook geen mogelijkheid om zulke scans binnen de klinische zorgpaden aan te vragen voor patiënten. Daarbij is de klinische waarde van de [$^{18}$F]DPA-714 PET bevindingen nog onvoldoende duidelijk. Om meer inzicht te krijgen in de klinische waarde en gevolgen van verhoogde neuro-inflammatie na COVID-19 is vervolgonderzoek




*Figuur 2.* Voorbeeld van [18F]DPA-714 PET scans van de hersenen van twee deelnemers zonder en vier deelnemers met persisterende vermoeidheid en concentratieproblematiek na COVID-19. $BP_{ND}$ = binding potential (kwantitatieve maat voor specifieke tracerbinding).

cruciaal. Recent door ZonMw toegekend projectgeld maakt dit vervolgonderzoek mogelijk. Hiervoor zullen voornamelijk deelnemers uit werk-pakket 2 van de VeCosCO studie geïncludeerd worden en er zullen geen nieuwe patiënten geworven worden. De vervolgmetingen zullen naar verwachting begin 2025 van start gaan. Deze vervolgmetingen zullen bestaan uit onder andere dynamische [18F]fluordeoxyglucose (FDG) PET en uitgebreide (functionele) MRI. In tegenstelling tot TSPO PET is [18F]FDG PET een gemakkelijk verkrijgbare, niet-invasieve, *in vivo* biomarker van metabole activiteit, wat een maat is voor neuronale schade, en eerder gebruikt als een afgeleide van ontstekingen (bijvoorbeeld (3, 4)). Daarbij heeft de European Association of Nuclear Medicine (EANM) [18F]FDG PET als waardevol hulpmiddel bij long COVID benoemd om (onder andere) de mogelijke overgang van inflammatoir hypermetabolisme naar hypometabole disfuncties te visualiseren (5). Hoewel de klinische waarde van [18F]FDG PET voor long COVID op dit moment nog onvoldoende duidelijk is komt door het gebruik van [18F]FDG PET voor de vervolgmetingen de translatie en implementatie richting de kliniek een stap dichterbij. ♦

## Referenties

1. Verveen A, Verfaillie SC, Visser D, et al. Neurobiological basis and risk factors of persistent fatigue and concentration problems after COVID-19: study protocol for a prospective case–control study (VeCosCO). BMJ open. 2023;13:e072611.
2. Verveen A, Verfaillie SC, Visser D, et al. Neuropsychological functioning after COVID-19: minor differences between individuals with and without persistent complaints after SARS-CoV-2 infection. The Clinical Neuropsychologist. 2024:1-16
3. Radu CG, Shu CJ, Shelly SM, Phelps ME, Witte ON. Positron emission tomography with computed tomography imaging of neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104:1937-42
4. Xiang X, Wind K, Wiedemann T, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. Science translational medicine. 2021;13:eabe5640.
5. Verger A, Barthel H, Tolboom N, et al. 2-[18F]-FDG PET for imaging brain involvement in patients with long COVID: perspective of the EANM Neuroimaging Committee. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2022;49:3599-606

# Onderzoeker in de kijker

*Interview met prof. Jan Booij*

**Prof. Jan Booij** is sinds 2009 hoogleraar Experimentele Nucleaire Geneeskunde, in het bijzonder onderzoek naar neuropsychiatrische aandoeningen, aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). In zijn onderzoek richt hij zich op het afbeelden en kwantificeren van neuroreceptoren, met name ten aanzien van het dopaminerge systeem bij de ziekte van Parkinson, dementie met Lewy-lichaampjes, psychotische aandoeningen, obesitas, en drugsverslaving. Daarnaast richt hij zich op het cholinerge en het serotonerge systeem, onder andere bij depressie.

**Voor de nucleaire neurologie in het algemeen zijn de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw gouden jaren geweest. De vooruitgang van toen werd gebaseerd enerzijds op de introductie van specifieke radiofarmaca en anderzijds op de ontwikkeling van nieuwe toepassingsgerichte SPECT systemen. Wordt in de huidige tijden een soortgelijke ontwikkeling verwacht? Kan er nu al worden gesproken van een dominante technologie? En op welk gebied?**

Het klopt inderdaad dat er in de jaren '80 en '90 op researchgebied veel doorbraken zijn geweest op het gebied van neuroimaging met SPECT, aanvankelijk vooral met D2-receptorbeeldvorming. Vervolgens heeft het toch wel een behoorlijke tijd geduurd voordat het echt werd gebruikt, dit was in eerste instantie maar mondjesmaat. Ook kwamen toen perfusietracers als HMPAO en ECD beschikbaar, die aanvankelijk veel werden ingezet in de routinezorg bij dementie en epilepsie, maar gaandeweg werden deze perfusietracers vervangen door PET tracers. Ook thallium SPECT werd gebruikt binnen de differentiaaldiagnose van radionecrose versus tumorrecidief, maar dit had in de praktijk belangrijke nadelen gerelateerd aan de resolutie. Uiteindelijk was er rond de eeuwwisseling een sterke ontwikkeling waarbij de neuroimaging met nucleaire technieken meer werd toegepast. Dit werd mede gedreven door het feit dat voor toepassingen toen ook voor het eerst echt de meerwaarde moest worden aangetoond, onder andere in het kader van registratie van radiofarmaca bij de EMA. Hierbij valt te denken aan de introductie van DAT SPECT. De laatste tien jaar is er weinig progressie op het gebied van SPECT neurotracers. Bij de ontwikkeling van nieuwe PET tracers valt op dat dit eerder circa 70% van de nieuwe tracers betrof, maar dit is inmiddels een duidelijk lager aandeel. Ook is het aantal neuroverrichtingen in de klinische praktijk nog altijd laag. Er wordt tegenwoordig kritisch gekeken naar de toegevoegde waarde van een toepassing ten opzichte van eventuele nadelen zoals kosten, waardoor de aantallen lager blijven. Anderzijds zien we ook dat als voordelen heel evident zijn, zoals in de oncologie voor gallium-dotataat versus octreotidescans, of PSMA versus choline PET, dat ontwikkelingen ook heel snel kunnen gaan, bijna van de één op de andere dag. Voor wat betreft de PET/MRI is duidelijk dat de niches nog gevonden moeten worden, hoewel interventies en challenges heel interessant lijken voor simultane beeldvorming. Of simultane acquisitie van amyloïd PET en MRI. Technisch zijn er veel verbeteringen ten opzichte van 6 à 7 jaar geleden, bijvoorbeeld op gebied van attenuatiecorrectie.

**Is er thans nog plaats voor DAT scans op de gammacamera, of moet dat worden beschouwd als obsoleet?**

Hele interessante vraag. In Amsterdam maken we al ruim dertig jaar gebruik van brain-dedicated SPECT systemen, zoals het InSPira systeem. Maar nieuwe brain-dedicated SPECT systemen worden niet veel meer gemaakt, mede ook omdat er weinig nieuwe ontwikkelingen zijn ten aanzien van nieuwe neuro SPECT tracers. Zo is bijvoorbeeld de productie van IBZM stilgelegd. Voor diagnostiek van MSA wordt deze tracer ook niet meer gebruikt. Er zijn nog wel 'focusing'

systemen op de markt, die naast gerichte beeldvorming van het brein ook whole body imaging bieden. Ten aanzien van de DAT scans verwacht ik wel binnen 1 à 2 jaar een goed PET alternatief. Deze zou dan op termijn, over een jaar of vijf wellicht, DAT-SPECT kunnen vervangen. DAT-PET lijkt ook de voorkeur te hebben boven FDOPA-PET, vanwege de hogere sensitiviteit met name in de vroege fase van de ziekte van Parkinson.

## Zou ziekteprogressie ook beter te meten zijn met DAT-PET?

Er is hernieuwde interesse in het meten van ziekteprogressie bij neurodegeneratieve ziekten, met name voor de evaluatie van neuroprotectieve medicatie. Op groepsniveau zou DAT-PET hier goed voor kunnen werken, maar we weten dat er individueel veel biologische variatie is die nog niet helemaal wordt begrepen. Genetische polymorfismen spelen bijvoorbeeld een grote rol, maar recent hebben we gezien dat ook zonlicht een (klein) effect kan hebben. Onlangs werd dit nog gerepliceerd met D2 imaging door een Finse groep. De dopaminetransporter blijft een eiwit waarbij de hersenen proberen dit te reguleren, waardoor er inherent variatie is.

## Hoe ziet u algemeen de rol van nucleaire technieken binnen de psychiatrie? Waar liggen de hiaten en mogelijkheden? Zou deze beeldvorming uiteindelijk ook een rol kunnen spelen ten aanzien van de classificatie van aandoeningen of voor het uittesten van medicatie?

In het algemeen is nucleaire beeldvorming lastig gebleken binnen het psychiatrische veld, met name ten gevolge van de grote heterogeniteit binnen de psychiatrische diagnoses. Het zou kunnen helpen om meer beeldvorming te verrichten op basis van symptomen. Een aantal groepen blijven interessant, zoals *late onset* depressie. Bij psychoses is een verhoogde dopamine synthese capaciteit een consistente bevinding, maar deze groep is lastig te onderzoeken. Hiervoor hebben we een korte scantijd nodig, anders prijzen we onszelf uit de markt. In Londen is er al enige ervaring met zeer korte scantijden voor breinscans. Voor wat betreft voorspellen van therapie-effect is het zeer onwaarschijnlijk dat men PET gaat gebruiken voor psychoses. Bovendien is er nog heel veel onbekend over het onderliggende neurobiologische substraat bij veel psychiatrische aandoeningen hetgeen het lastig maakt om je target voor een nieuwe tracer te bepalen.

## Verwacht u dat het afbeelden van specifieke pathologieën zoals Tau- of amyloïdpathologie een grotere rol gaat spelen de komende jaren?

Voor wat betreft implementatie van tau-imaging gaat het nog spannend worden, gezien de hoge voorspellende waarde van tau-plasmabepalingen. Anderzijds verkrijg je met die bepalingen geen ruimtelijke informatie over de verspreiding van Tau in de hersenen. Daarnaast is er onder neurologen vermoedelijk met name ook interesse om onderliggende tauopathie bij progressieve supranucleaire parese (PSP) te kunnen aantonen, dat blijft toch een lastige diagnose.

## Ziet u verder nog interessante ontwikkelingen binnen de neuropsychiatrie waar u bij betrokken bent?

Op dit moment kijken we naar de voorspellende waarde van neuromelanine MRI ten aanzien van de werkzaamheid van eerste generatie klassieke neuroleptica bij psychosen. Een voordeel van deze techniek is dat de tijdsduur van sequentie mogelijk kan worden ingekort tot 5 à 7 minuten, waardoor deze makkelijker te implementeren is binnen het bestaande MRI protocol. De hoogte van het neuromelanine zou dan correleren met een hogere kans op therapie-effect. Verder wordt er veel onderzoek verricht bij patiënten met een verhoogd risico op psychosen of de ziekte van Parkinson, zoals subjecten met een 22q11.2 deletie, met neuromelanine MRI en DAT beeldvorming. Heel recent hebben we nog een aanvraag ingezet voor cholinerge beeldvorming bij patiënten met het Prader-Willi syndroom, een zeldzame diagnose met circa tweehonderd patiënten in Nederland. Deze patiënten hebben onder andere last van hyperfagie, waardoor ze erg zwaar worden. Met de PET tracer FEOBV, die in het UMCG wordt gemaakt, hopen we in samenwerking met Groningse collega's de recente postmortem bevindingen bij dit syndroom te repliceren, namelijk een hypocholinerg systeem. ♦

# Even voorstellen, de themagroep cardiovasculair

Naar aanleiding van de nieuwe reglementen van de themagroepen, hebben wij kortgeleden nagedacht over de invulling van onze taken als themagroep.
Uit een eerste sessie is daar al het plan van de enquête cardiovasculaire geneeskunde in Nederland gevolgd, waarvan de resultaten elders in dit nummer beschreven staan.
Als groep willen wij de cardiovasculaire nucleaire geneeskunde zichtbaarder maken. Wij denken dat te gaan doen door op de NVNG site een voor ieder lid toegankelijke subsite te maken, waarin we een agenda op willen nemen voor cardiovasculaire cursussen/congressen en links naar richtlijnen op relevant cardiovasculair gebied willen gaan plaatsen.
We gaan op de site ook een soort vragenportaal openen, waar alle leden vragen op cardiovasculair gebied kunnen stellen in brede zin, van implementatie van een nieuwe techniek tot een vraag met betrekking tot een specifieke casus. We zijn daarvoor in gesprek met de beheerders van de NVNG website; houdt deze dus goed in de gaten! ♦

De themagroep bestaat uit de volgende actieve leden met hierbij hun aandachtsgebied:

| Naam lid | Aandachtsgebied |
|---|---|
| Asbjorn Scholtens | inflammatie |
| Riemer Slart (UMCG) | cardiovasculaire infecties en inflammaties, Cardio PET |
| Remco Knol | $^{13}$N-$NH_3$ myocardperfusie PET/CT, CCTA |
| Sergiy Lazarenko | software |
| Dirk Wyndale | fluor gelabelde perfusietracers zoals $^{18}$F-Flurpiridaz |
| Niels Veltman | algemeen |
| Peter Raijmakers | algemeen |
| Hein Verberne | algemeen |
| Marjolein Hol | algemeen |
| Gitta Bleeker | algemeen |
| Klaas Pieter Koopmans | $^{13}$N-$NH_3$, economische kant cardioPET, software |
| Arthur Braat | algemeen |

**Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde**
**ISSN 1381-4842, nr. 4, 23 december 2024**

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
dr. D. Henssen
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
dr. M. Pool
A. Reniers
dr. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*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

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

**Verschijningsdata, jaargang 47**
Nummer 1: 18 maart 2025
Nummer 2: 17 juni 2025
Nummer 3: 23 september 2025
Nummer 4: 23 december 2025

**Aanleveren kopij, jaargang 47**
Nummer 1: 2 februari 2025
Nummer 2: 4 mei 2025
Nummer 3: 10 augustus 2025
Nummer 4: 9 november 2025

**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

## 2025

**Het Prostaatkanker Congres - Couleur Locale: regionale verschillen in prostaatkankerbehandeling; risks and opportunities?**
15 januari 2025, Hotel Theater Figi, Zeist, https://www.bureau-prevents.nl/congres/prostaatkanker-congres-2025

**EANM Focus Meeting: Shaping the Future of Breast Cancer Care with Molecular Imaging**
30 January - 1 February 2025, St. Paul's Bay, Malta, https://focusmeeting.eanm.org

**ECR 2025 - European Congress of Radiology: Planet Radiology**
26 February - 2 March 2025, Vienna, Austria, https://www.myesr.org/congress/

**APCCC Diagnostics 2025 (Advances Prostate Cancer Society)**
27 - 28 February 2025, Lugano, Zwitserland, https://apccc.org/apccc-diagnostics-2025/

**SGBCC 2025 - 19th St. Gallen International Breast Cancer Conference**
12 - 15 March 2025, Vienna, Austria, https://www.sg-bcc.org

**ALASBIMN 2025 - XXX Congreso Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear**
13 - 17 March 2025, Benito Juárez - Quintana Roo, Cancún, México, https://www.alasbimnmexico2025.com

**63. Jahrestagung des Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Zukunft gestalten: Innovation und Exzellenz in der Nuklearmedizin**
2 - 5 April 2025, Congress Centrum Bremen, Germany, https://www.nukmedkongress.de

**15e Prostate Cancer Academy**
15 april 2025, Kasteel De Hooge Vuursche, Baarn, https://www.bureau-prevents.nl/congres/15e-prostate-cancer-academy

**BNMS Annual Spring Meeting 2025**
19 - 21 May 2025, Glasgow, Scotland, https://www.bnms.org.uk/mpage/Spring2025Homepage

**SNMMI 2025 Annual Meeting**
21 - 24 June 2025, New Orleans, USA, https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=118193

**EANM 2025 - 38th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine**
4 - 8 October 2025, Barcelona, Spain, https://eanm.org/congress-scientific-events/eanm25/

## 2026

**WFNMB 2026 - 14th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology**
13 - 16 February 2026, Cartagena de Indias, Colombia, https://wfnmb2026.com/en/welcome/