

Radionuclide therapieën in Nederland: zijn we er klaar voor?

L.W. van Golen, MD, PhD¹; A.J.A.T. Braat, MD, PhD¹; B. de Keizer, MD, PhD¹; C.A.T.M. Leijen, BSc²; Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD¹

¹Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, ²Afdeling Stralingsbescherming, UMC Utrecht, Utrecht

Abstract

The volume of radionuclide therapies is expanding fast. It is gaining more popularity. Especially [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapies are expected to increase rapidly when positive results of the VISION trial will be published. As the prevalence of prostate carcinoma is high, the expected volume of requested therapies - after approval by EMA - are huge and needs the attention of medical staff of nuclear medicine departments. Special focus on production capacity of radionuclide therapies, therapeutic and diagnostic facilities, training of medical doctors, dosimetry guided therapy planning and radiation protection is needed. With this overview we hope to give insight in the expected increase of requested therapies and accompanied challenges on the short and long term.

Introductie

De ontwikkelingen binnen de Nucleaire geneeskunde gaan snel, zowel binnen de nucleaire diagnostiek als bij de nucleaire therapieën. Terwijl tot enkele jaren geleden PET bestond uit vooral [¹⁸F]FDG PET, zijn tegenwoordig vele PET tracers beschikbaar die naast metabolisme bijvoorbeeld ook receptorstatus afbeelden (e.g. somatostatine receptor, oestrogeen receptor). Ook wordt PET gebruikt voor therapie verificatie na behandeling met

yttrium-90 (⁹⁰Y-microsferen). Er zijn veel nieuwe tracers voor diagnostiek in ontwikkeling. Daarnaast nemen ook de mogelijkheden binnen de radionuclide therapieën enorm toe. Waar nucleaire therapie vroeger grotendeels beperkt was tot de behandeling van benigne en maligne schildklierziekten met jodium-131 ([¹³¹I]NaI), zijn tegenwoordig meerdere radionucliden beschikbaar voor onder andere de behandeling van pijnlijke skeletmetastasen (met levensverlenging), neuroendocriene tumoren (NETs), levertumoren en gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Meerdere nieuwe therapeutische radiofarmaca zijn in ontwikkeling of worden op dit moment binnen grote internationale studies onderzocht.

Kenmerkend voor deze nieuwe therapieën is dat het 'image guided therapies,' zogenaamde beeld gestuurde behandelingen zijn, 'Theranostics': de mogelijkheid om met een (radioactieve) stof en beeldvorming een ziekte of aandoening in kaart te brengen/ af te beelden (-[diag]nostics) en deze vervolgens op basis hiervan en met dezelfde stof gericht te kunnen behandelen (thera-[peutic]). Het eerste radionuclide dat op deze manier werd gebruikt was jodium-123 [¹²³I]NaI in combinatie met [¹³¹I]NaI; inmiddels zijn onder andere ook [¹²³I]mIBG/ [¹³¹I]mIBG, gallium-68 [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE/ lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE en [⁶⁸Ga]Ga- of [¹⁸F]F-PSMA/ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA beschikbaar.

Voor radionuclide therapieën worden zowel geneesmiddelen als medische hulpmiddelen gebruikt. Voor het grootschalig beschikbaar komen van geneesmiddelen zijn uitgebreide klinische trials nodig die veel tijd en geld kosten, vaak met hulp van de farmaceutische industrie. Medische hulpmiddelen daarentegen zijn aan een beperktere wet- en regelgeving onderhevig waardoor deze sneller op de markt kunnen komen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de radioactieve microsferen die gebruikt worden bij radioembolisatie van levertumoren. Zowel ⁹⁰Y-microsferen (hars, SIR-Spheres®, en glas, TheraSpheres®) als holmium-166 (¹⁶⁶Ho)-microsferen (QuiremSpheres®) zijn op deze manier snel klinisch toepasbaar geworden.

Doel van dit overzicht is om inzicht te geven in de momenteel beschikbare en toekomstige radionuclide therapieën en de mogelijkheden en uitdagingen op korte en langere termijn. Vanwege de naar verwachting sterk stijgende vraag naar [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie zal hier de nadruk op liggen: wat zijn de verwachte uitdagingen op het gebied van productiecapaciteit, stralingsbescherming, faciliteiten voor opname, beeldvorming en dosimetrie? Hoe zorgen we dat in de huidige opleiding toekomstige artsen worden klaar gestoomd om het volledig therapeutisch arsenaal te kunnen overzien en als volwaardig gesprekspartner in multidisciplinair overleg de beschikbare radionuclide therapieën te kunnen etaleren?

Historisch overzicht

Sinds de eerste behandelingen met Na^{[131]I} in 1941 (1,2), inmiddels *tachtig jaar geleden*, zijn de indicaties voor en verscheidenheid aan therapeutische radiofarmaca sterk toegenomen. In de jaren 90 van de vorige eeuw is het therapeutisch arsenaal uitgebreid met o.a. strontium-89 (⁸⁹Sr]SrCl₂), samarium-153 (¹⁵³Sm]Sm-EDTMP) en rhenium-186 (¹⁸⁶Re]Re-HEDP) voor de behandeling van pijnlijke skeletmetastasen. In die tijd werden ook de eerste studies uitgevoerd met ⁹⁰Y-microsferen voor de behandeling van levertumoren.

Sinds 2011 is radioembolisatie met ⁹⁰Y-microsferen (glas en hars) vergoede zorg voor de behandeling van inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) en sinds 2016 voor levermetastasen van colorectaal carcinoom in de salvage setting. Sinds 2017 zijn ook ¹⁶⁶Ho-microsferen voor deze laatste indicatie vergoed (3).

De eerste radionuclide therapie waarmee in een grote internationale studie overlevingswinst werd aangetoond was de alfastraler radium-223 (²²³Ra]RaCl₂, Xofigo®, Bayer). In 2013 werd in de ALSYMPCA trial - een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie in patiënten met ossaal gemetastaseerd castratie resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) - een overlevingsvoordeel van 3,6 maanden aangetoond ten opzichte van placebo (4). Deze therapie kreeg snel een plaats naast chemotherapie in de richtlijnen (5-7) en werd op grote schaal toegepast. Naast overlevingswinst geeft [²²³Ra]RaCl₂ uitstel van symptomatische skelet gerelateerde klachten (4). [²²³Ra]RaCl₂ heeft weinig bijwerkingen, geeft vaak vermindering van pijn, verbetering van kwaliteit van leven en is makkelijk uitvoerbaar; patiënten kunnen poliklinisch behandeld worden (8).

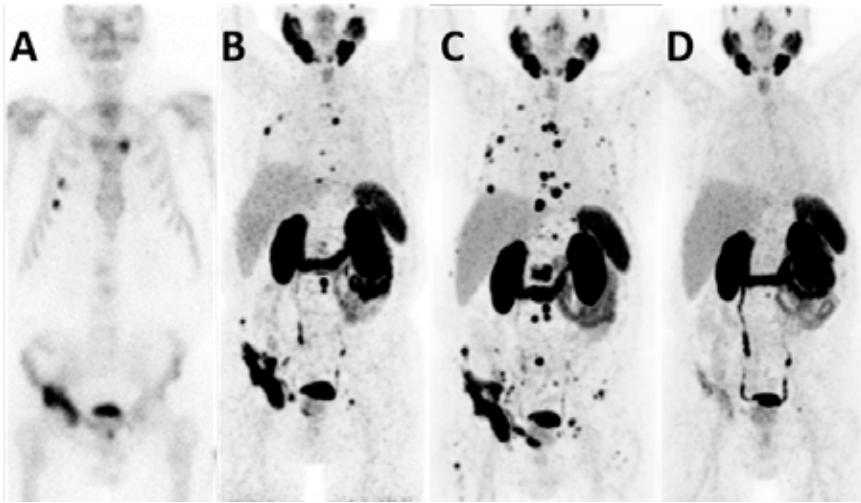
In 2017 werd in de NETTER-1 studie een overlevingswinst aangetoond van peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera®, Advanced Accelerator Applications, AAA) in patiënten met gevorderde 'midgut' (jejunum, ileum en proximale colon inclusief appendix) graad 1 en 2 NETs. In deze fase 3 studie, waarin 229 patiënten werden gerandomiseerd tussen [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie (vier cycli van 7,4 GBq elke acht weken, in combinatie met best supportive care inclusief Sandosatine LAR 30 mg), versus Sandostatine (Sandostatine LAR 60 mg, subcutaan eenmaal per vier weken), werd een progressie vrije overleving in de controle groep van 8,4 maanden en een overall overleving van 27,4 maanden gezien, terwijl beide eindpunten in de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE arm niet werden bereikt (9,10). Ook werd een verbetering van kwaliteit van leven gezien in de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE arm (11). In 2019 werd Lutathera® overgenomen door Novartis. Novartis heeft gezorgd voor een snelle registratie bij de EMA (European Medicines Agency) en het vervolgens op de markt gezet (12).

Nieuwe ontwikkelingen

Een nieuwe veelbelovende therapie is [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA voor mCRPC. Deze behandeling is recent in de Verenigde Staten door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd op basis van de voorlopige resultaten van de VISION trial (13). Vanwege de grote aantallen patiënten met prostaatcarcinoom zullen waarschijnlijk veel patiënten voor deze behandeling in aanmerking komen. Deze behandeling - voor het eerst beschreven in 2015 (14-16) - heeft relatief weinig bijwerkingen (meest voorkomend vermoeidheid en xerostomie (17)) en een bredere indicatie dan [²²³Ra]RaCl₂, dat alleen geïndiceerd is bij patiënten met afwezige of beperkte ziekte buiten het skelet.

Door internalisatie van het PSMA ligand in de tumorcel is de irradiatie geometrie van de DNA streng optimaal door een beperkte afstand tussen tumor en straling. In figuur 1 ter illustratie een casus waarbij [²²³Ra]RaCl₂ therapie niet succesvol bleek, waarna werd gestart met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA. Momenteel is deze behandeling in Nederland beperkt beschikbaar. Op individuele basis kunnen patiënten naar Duitsland worden verwezen om deze therapie op eigen kosten te ondergaan. Vooralnog is het afwachten tot de resultaten van de gerandomiseerde fase 3 VISION studie ([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA 4-6 cycli van 7,4 GBq per keer in combinatie met 'best supportive care', versus 'best supportive care' alleen) gepubliceerd worden (18). Indien de uitkomst positief is - en deze behandeling levensverlenging geeft - zal naar verwachting de vraag naar deze therapie snel toenemen.

Hoewel met de komst van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie mogelijk enkele andere radionuclide therapieën in aantal zullen afnemen (⁸⁹Sr]SrCl₂ en [¹⁵³Sm]Sm-EDTMP worden al steeds minder toegepast, de frequentie van [²²³Ra]RaCl₂ therapie zal mogelijk ook afnemen), zijn er meerdere radionuclide therapieën die op korte termijn geïmplementeerd worden of in toenemende mate zullen worden toegepast, mede afhankelijk van beschikbaar komen van vergoeding. Zo is de verwachting dat vergoeding van radioembolisatie met ¹⁶⁶Ho-microsferen zal worden uitgebreid met inoperabel HCC (op basis van onder andere de HEPAR Primary studie (19)) en voor leverdominante gemetastaseerde NETs (op basis van onder andere de HEPAR PLUS studie (20)). Mogelijk komen daar in de toekomst nog meer indicaties bij. Niet nieuw, maar wel in toenemende mate toegepast, is therapie planning op basis van dosimetrie. Bij radioembolisatie is dosimetrie relatief simpel door afwezigheid van



Figuur 1. Een 76 jarige patiënt met mCRPC met meerdere osteoblastische skeletmetastasen op zijn skeletscan, progressief na docetaxel i.c.m. rhenium-188 ($[^{188}\text{Re}]\text{Re-HEDP}$), enzalutamide, cabazitaxel en abiraterone (PSA 210 $\mu\text{g/L}$; AF 83 U/L) werd behandeld met drie cycli $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ zonder afname van metastasen bij beeldvorming en zelfs met toename van uitgebreidheid op zijn (eerste) $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA PET/CT}$ na drie cycli (PSA 250 $\mu\text{g/L}$; AF 79 U/L; toename op beeldvorming ten gevolge van het verschil in sensitiviteit tussen skeletscan en $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA PET}$). Behoudens een kleine lymfekliermetastase was de overige ziekte ossaal en werd besloten $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ te continueren. Na de volgende drie cycli $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ bleek er sprake van progressieve ziekte (toename metastasen op PET en stijging PSA naar 710 $\mu\text{g/L}$; AF 67 U/L). Patiënt werd vervolgens behandeld met twee cycli $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$, waarna partiele respons van zijn metastasen op PET en genormaliseerd PSA (PSA 3,7 $\mu\text{g/L}$; AF 70 U/L). Gezien zijn uitgesproken respons, werd besloten een wait-and-see beleid te hanteren. Uiteindelijk na negen maanden was weer sprake van progressieve ziekte (PSA 150 $\mu\text{g/L}$; AF 84 U/L), en onderging hij nog eens twee cycli $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ met wederom een partiele respons (PSA 12 $\mu\text{g/L}$, AF 76 U/L). Na wederom een korte wait-and-see periode en hernieuwde progressie, onderging hij nogmaals twee cycli. Na zijn vijfde cyclus was initieel nog een respons aanwezig, echter na zijn zesde cyclus bleek uiteindelijk toch sprake van progressieve ziekte (toename metastasen op PET; PSA 240 $\mu\text{g/L}$; AF 78 U/L). Patiënt overleed niet lang na zijn zesde therapie. Uiteindelijk heeft hij er twee jaar overlevingswinst van gehad zonder noemenswaardige bijwerkingen. Skeletscan voor radium therapie (A) en $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA PET}$ na drie cycli $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ therapie (B), na zes cycli $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ therapie (C) en na twee cycli $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ therapie (D).

tumordoses, en een lagere/geen toxiciteit bij patiënten bij wie de dosis op het gezonde leverweefsel acceptabel was (22); dit pleit voor individuele dosisplanning. Onlangs werd dit bevestigd in de DOSISPHERE-01 trial (23). In deze prospectieve studie in vier Franse ziekenhuizen werden zestig patiënten met een groot HCC gerandomiseerd naar behandeling met glas ^{90}Y -microsferen met een gepersonaliseerde dosimetrie benadering (minstens 205 Gy op de index tumor) versus een standaard dosimetrie benadering (gemiddeld 120 Gy op het perfusievolume). Bij drie maanden follow-up werd een significant verschil in grootte van de index tumor zichtbaar (primair eindpunt) en een significant verschil in overall overleving van 26,6 versus 10,7 maanden. Hiermee werd de meerwaarde van gepersonaliseerde dosisplanning bij radioembolisatie van HCC aangetoond en is de behandeling met een standaard dosimetrie benadering eigenlijk niet meer te verantwoorden.

Systemische radionuclide therapieën kunnen ook in plaats van intraveneus, intra-arterieel worden toegediend, op de locatie waar de hoogste tumordosis nodig is. In de LUTIA studie wordt dit concept momenteel getoetst (24). In deze studie worden patiënten met hepatogene bilobaire metastasen van NETs intra-arterieel behandeld om het effect van arteriële, selectieve therapie in een van beide leverkwabben binnen elke patiënt te bepalen ten opzichte van de andere, na een 'first-pass' intraveneus behandelde leverkwab. De hypothese is dat de intra-arterieel behandelde kwab een hogere activiteitsstapeling in de metastasen op de post-therapie scans laat zien, met daarbij een betere tumorrespons. Naar analogie van deze intra-arteriële therapie wordt in geselecteerde casus al $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu- DOTATATE}$ therapie intra-arterieel - onder andere intracerebraal - toegediend voor dosisoptimalisatie

een biologische halveringstijd. Dit vanwege permanente implantatie van microsferen in de tumoren. Irradiatie is hierdoor volledig afhankelijk van fysisch verval en eenvoudig te simuleren. Bovendien heeft een gepersonaliseerde dosisplanning zich

bewezen binnen radioembolisatie, met een betere therapie respons en toename in overleving (21,22). Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom behandeld met ^{166}Ho -microsferen werd een betere overleving gezien bij hogere

bij bijvoorbeeld therapie-resistente meningeomen, resulterend in een hogere activiteitsstapeling in de tumoren in vergelijking met eerdere intraveneuze therapie ((25); ter illustratie een casus in figuur 2). Een andere vergelijkbaar experimentele therapie is de behandeling van gemetastaseerd adenoid cysteus carcinoom, een tumor met hoge PSMA ligand binding, middels [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA (26,27).

Enkele mogelijke kandidaat 'theranostic pairs' zijn bijvoorbeeld [⁶⁸Ga]Ga/[¹⁷⁷Lu]Lu-pentixafor/pentixather (CXCR4 ligand) (28); [⁶⁸Ga]Ga/[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-RGD (αvβ3) (29,30) en [⁶⁸Ga]Ga/[¹⁷⁷Lu]Lu-FAPI, fibroblast activating protein inhibitor (31) dat tot expressie komt op de meeste celmembranen van fibroblasten in epitheliale tumoren. Verschillende tracers worden momenteel onderzocht.

Om het effect van radionuclide therapieën te optimaliseren worden momenteel ook combinatie therapieën onderzocht, vanwege de verwachte synergistische werking met chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie. Met de VERITAS Study (32) wordt de combinatie van

hoge doses [¹³¹I]mIBG therapie met Topotecan, vergeleken met hoge dosis Thiotepa. Beide armen in combinatie met 3 cycli temozolomide/irinotecan en gevolgd door stamceltherapie en zo nodig radiotherapie en/of chirurgie. In de DEBIRY studie wordt de combinatie van TACE (trans-arteriële chemo-embolisatie) met irinotecan en radioembolisatie met glas ⁹⁰Y-microsferen onderzocht in patiënten met colorectale levermetastasen (33). Binnen de IPAX studie (34) wordt de additionele waarde van inwendige radionuclide therapie met [¹³¹I]IPA bij externe radiotherapie onderzocht in patiënten met recidief glioblastoma multiforme (35, 36). Ook de combinatie met immunotherapie kan van meerwaarde zijn (e.g. 37).

Een vlucht in de radionuclide therapieën, zijn we er klaar voor in Nederland?

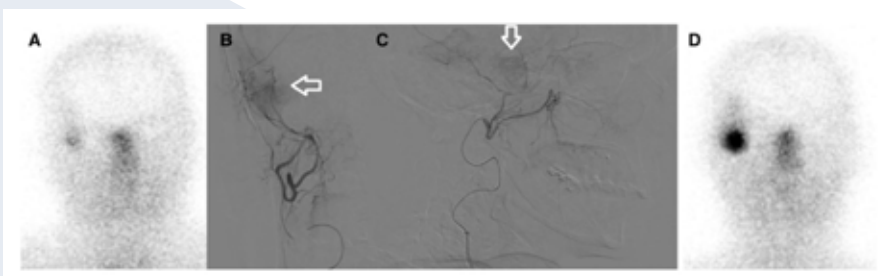
Productiecapaciteit

De prevalentie van prostaatacarcinoom neemt snel toe als gevolg van een toename in leeftijd, overleving en een toegenomen bewustzijn bij patiënten met dientengevolge meer diagnoses. De afgelopen dertig jaar is de incidentie in Nederland gestegen van 4.000 naar 12.500 patiënten

per jaar (38). Circa 40% hiervan, dus 5.000 patiënten, betreft lokaal gevorderde ziekte (cT3/4 of cN+) of gemetastaseerde ziekte (39); dit is de categorie die uiteindelijk mogelijk in aanmerking kan komen voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie. Stel dat elk van deze patiënten vier therapie cycli krijgt, dan zal dit gaan om circa 20.000 therapieën per jaar (ruime schatting). Stel dat twintig ziekenhuizen in Nederland deze behandeling zullen gaan uitvoeren (twintig als makkelijk rekenvoorbeeld; veertien opleidingsklinieken voor Nucleaire geneeskunde (40)), dan zullen per centrum duizend therapieën per jaar toegediend gaan worden, wat neer komt op twintig per week, vier per dag, elke dag van de werkweek. Momenteel hebben nog maar enkele ziekenhuizen in Nederland ervaring met deze therapie.

Binnen de VISION trial worden patiënten volgens studie protocol meteen behandeld met vier therapie cycli (en na evaluatie eventueel nog twee aanvullende cycli). Zodra vergoeding voor deze therapie is gerealiseerd o.b.v. data uit de VISION studie, zullen voor alle patiënten vier tot zes cycli beschikbaar komen. De vraag is of de huidige Nederlandse capaciteit en logistiek voldoende op orde zijn om aan de verwachte vraag tegemoet te komen.

Uitgaande van bovengenoemde aantallen, zullen jaarlijks maximaal ca. 20.000 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapieën plaatsvinden. Elke therapie zal in principe de standaarddosis van 7,4 GBq bevatten. Dit betekent dat jaarlijks alleen al in Nederland 148 TBq aan ¹⁷⁷Lu nodig zal zijn. De halveringstijd van ¹⁷⁷Lu met ca. 6,6 dagen is relatief lang, wat normaal gesproken en zeker binnen Nederland transport goed mogelijk maakt. Het grootste deel van de wereldwijde productie van ¹⁷⁷Lu vindt plaats in Europa, in zes kernreactoren (41,42),



Figuur 2. Een patiënte van 54 jaar werd verwezen vanwege een therapie refractair temporaal meningeoom, met veel invaliderende klachten. Na de initieel intraveneuze [¹⁷⁷Lu]Lu-HA-DOTATATE therapie bleek op post-therapie scintigrafie slechts beperkte tumor targeting. Een intra-arteriële benadering verbeterde de tumor-targeting 11x, met partiele respons op beeldvorming en afname van tumor gerelateerde klachten (25). Post-therapie [¹⁷⁷Lu]Lu-HA-DOTATATE scan van het hoofd, een dag na IV (A) en na IA (D) therapie. Angiografie beelden ten tijde van de IA procedure (B en C). (IV: intraveneus; IA: intra-arterieel).

waarvan de kernreactor in Petten (Hoge Flux Reactor) voor 30% van de gehele wereldproductie van isotopen verantwoordelijk is. Vooralsnog is er voldoende productiecapaciteit, maar bekend is dat deze reactor, bijna zestig jaar oud, aan vervanging toe is (net als vier van de vijf andere reactoren). Momenteel wordt er gewerkt aan de bouw van een nieuwe reactor (i.e. de Pallas reactor) (41,43). Door het RIVM is in 2019 beschreven dat bij een jaarlijkse toename van 7% aan ^{177}Lu productievraag, binnen vijf jaar tekorten verwacht worden (41). Overigens draaide in de beginfase van de huidige COVID-19 pandemie de kernreactor in Petten al een record productie (meer dan 50% toename), vooral vanwege leveringsproblemen van andere reactoren door beperkte productie en transportmogelijkheden, waardoor vaak vervoer over de weg in plaats van per vliegtuig nodig was (44,45). Dit was nog zonder de geschetste aantallen van ^{177}Lu Lu-PSMA therapieën die momenteel hoofdzakelijk in Duitsland worden geleverd.

Stralingsbescherming

In tegenstelling tot ^{223}Ra therapy is bij de toediening van ^{177}Lu Lu-PSMA afscherming nodig vanwege de bijkomende gammastraling. Het makkelijkst is om de activiteit met behulp van een automatische pomp of toediensysteem te laten inlopen nadat deze op een goedlopend perifeer infuus is aangesloten. De activiteit kan dan binnen vijf minuten worden toegediend (zoals ook bij ^{177}Lu Lu-DOTATATE therapie mogelijk is (46)), personeel kan op deze manier afstand tot de patiënt houden ten tijde van toediening. Op deze manier kunnen in een kort tijdsbestek meerdere therapieën worden uitgevoerd (figuur 3). Een handmatige injectie verdient vanwege ALARA (as low as reasonably achievable) overwegingen niet de voorkeur, maar behoort

ook tot de mogelijkheden. MIBG toediensystemen kunnen in theorie ook worden gebruikt maar zullen uit de roulatie raken vanwege het omslachtige gebruik; de productie van de benodigde wegwerp materialen wordt internationaal geleidelijk aan gestaakt.

Idealiter zou ^{177}Lu Lu-PSMA therapie poliklinisch of in dag-opname plaatsvinden. Of dit mogelijk is hangt af van verschillende factoren, waarbij zeker de snelle renale klaring meeweegt (ca. 50% van de toegediende activiteit is na vier uur en 70% na twaalf uur geklaard (47)) en vooral de stralingsbelasting voor de omgeving van de patiënt na ontslag van belang is.

In Nederland zijn de huidige kernenergiewetvergunningen voor het uitvoeren van radionuclide therapieën verleend op basis van de *Aanbevelingen voor Het werken met therapeutische doses radionucliden*

2004 (48), waarvan momenteel een herziening in de maak is (*Concept Werken met therapeutische doses Radionucliden, 6 november 2020 (49)*). Deze aanbevelingen hadden met name betrekking op ^{131}I Nal therapie en hielden hierbij rekening met de stralingsbelasting op de omgeving op het moment van ontslag. Uitgegaan werd van een dosistempo van $< 20 \mu\text{Sv/h}$ op 1 meter voor ontslag en hiermee overeenkomend een maximaal poliklinisch toe te dienen activiteit van 400 MBq. Bij ontslag met dit dosistempo ontvangen patiënten leefregels voor de duur van twee weken (ten opzichte van volwassenen). In de herziene concept versie wordt rekening gehouden met de huidige toename in aantal en verscheidenheid aan therapie mogelijkheden en wordt de onderbouwing van de eerder gestelde ontslagnormen en leefregels heroverwogen. Belangrijk is (en was) dat bij blootstelling aan radioactiviteit dosisbeperkingen gelden voor



Figuur 3. Links een foto van een wolfram huls die gebruikt wordt voor injectie van ^{177}Lu therapieën in het UMC Utrecht. In het midden het gehele toediensysteem met toedienpompje (RAD-INJECT, Tema Sinergie, Faenza, Italië). Het pompje wordt op de wolfram huls geklikt en het geheel wordt in een gele paal opgehangen. Rechts een schematische weergave van dit systeem. De radioactiviteit bevindt zich in een plastic injectiespuit, het geheel omgeven door de huls van wolfram (lichtgrijs). Het uiteinde van de lijn wordt op een goed lopend perifeer infuus aangesloten. Het toedienpompje (blauw) wordt op het systeem geklikt, waarna de toediening gestart kan worden. Hiermee wordt alle radioactiviteit automatisch toegediend binnen een tijdsbestek van vijf minuten inclusief driemaal flushen van het systeem met NaCl 0,9% (46).

‘verzorgenden’ en de algehele bevolking. Voor verzorgenden worden vanwege de leeftijdsafhankelijke stralingsgevoeligheid verschillende dosisbeperkingen aanbevolen: 1) kinderen, 1 mSv per behandeling, 2) volwassenen, 3 mSv per behandeling, 3) personen van 60 jaar en ouder, 15 mSv per behandeling. Voor leden van de bevolking wordt een dosisbeperking van 0,3 mSv per therapie aangehouden, onder aanname dat maximaal driemaal per jaar een blootstelling zal plaatsvinden (49). Dit is niet in lijn met de stralingswetgeving, waar bij de blootstelling van leden van de bevolking gebruik gemaakt wordt van het zogenaamde 10-bronnen concept. De blootstelling voor een lid van de bevolking mag de limiet van 1 mSv per jaar niet overschrijden, waarbij de blootstelling vanuit een gecontroleerde situatie zoals hier bedoeld wordt, maximaal 0,1 mSv bedraagt (49).

Rekenvoorbeelden van verschillende blootstellingsscenario's zijn uitgewerkt in het recent verschenen RIVM rapport (50) en in het genoemde *Concept* (49). Hierin zijn ook nieuwe therapieën, inclusief [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, doorgerekend en het effect op blootstelling van verzorgenden bij het aanhouden van de leefregels. Men berekent 2,0 mSv per behandeling voor een partner (verzorgende) wanneer de patiënt twee uur na toediening van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA met ontslag gaat, zonder leefregels, en 0,4 mSv voor een partner wanneer patiënt acht uur na toediening met ontslag gaat met drie dagen leefregels (49). Op basis hiervan kan een [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie met 7,4 GBq goed in dag-opname gegeven worden. Dit wordt ondersteund door persoonlijke data (UMC Utrecht, nog niet gepubliceerd), waarbij het dosistempo acht uur na toediening (van 6 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA), ongeveer op 18 µSv/h ligt.

Bij de raming van blootstelling van verzorgenden en leden van de bevolking dient voor ¹⁷⁷Lu therapie rekening te worden gehouden met het feit dat 0,05% van de radioactiviteit afkomstig is van het metastabiele ^{177m}Lu dat als vervuiling aanwezig kan zijn. Dit heeft een halveringstijd van 160 dagen, waardoor het relatief lang aanwezig blijft (49,50).

Ook het effect op het milieu is van belang. Voor de instelling waar radionuclide therapieën worden uitgevoerd gelden limieten met betrekking tot de hoeveelheid radioactiviteit in het op het riool geloosde afvalwater. Om die reden kunnen de toiletten van therapiekamers in ziekenhuizen waar frequent hogere doseringen worden gegeven aangesloten zijn op opvangtanks, waar het afval wordt opgeslagen tot het voldoende is uitgestraald en op het riool geloosd mag worden. De aanwezigheid van ^{177m}Lu in urine en de verwachte groei in aantal therapieën zal invloed hebben op de benodigde opslagcapaciteit in ziekenhuizen. Mogelijk wordt hierdoor ook de keuze voor uitvoering van de therapie in (dag-)opname beïnvloed. Ter vergelijking, in Duitsland worden patiënten voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie altijd 48 uur opgenomen om een dosistempo op 2 meter van 3,5 µSv/h (komt overeen met ca 14 µSv/h op 1 meter) bij ontslag te bereiken (gebaseerd op de stralingsdosis van 1 mSv die een gemiddeld persoon jaarlijks maximaal mag ontvangen (47)); daarbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen ‘verzorgenden’ en de algehele bevolking. Door patiënten langer opgenomen te houden wordt ook rekening gehouden met de stralingsbelasting van het milieu.

Faciliteiten

Voor de klinische behandelingen met radionucliden zijn speciaal uitgeruste therapiekamers noodzakelijk met een

afscherming naar de omgeving en afvoer van toilet naar opvangtanks met voldoende opslagcapaciteit. Verder is voldoende en adequaat geschoold zorgpersoneel belangrijk om de toenemende aantallen patiënten en therapieën te kunnen begeleiden. Ook de meting van het dosistempo bij ontslag moet op een juiste en reproduceerbare manier gebeuren met gevalideerde meetapparatuur door daartoe geschoold en bekwaam personeel. In veel medische literatuur wordt de meetapparatuur en exacte manier van de uitvoering van een meting van het dosistempo vaak niet concreet beschreven. Na ontslag van de patiënt moet de gebruikte therapiekamer worden gecontroleerd op de aanwezigheid van radioactieve besmettingen. Verder moet radioactief afval op de juiste manier worden opgeslagen of afgevoerd.

Naast druk op therapiekamers, zullen radionuclide therapieën ook additionele druk geven op huidige diagnostische units. Verschillende therapeutische isotopen geven de mogelijkheid om na therapie een post-therapie scan te vervaardigen om de verdeling van het radiofarmacon vast te leggen als kwaliteitscontrole, voor planning van vervolgbehandeling en dosimetrie. Voor dosimetrie van systemische radiofarmaca is beeldvorming op verschillende tijdstippen noodzakelijk. Dit kost tijd en is een logistieke uitdaging (51-53). Vooral de analyses zijn tijdrovend. Scans leggen beslag op de capaciteit van de gammacamera's: dagelijks vier planaire post-therapiescans geeft ca. een uur scantijd (SPECT/CT's buiten beschouwing gelaten). Aangezien dit niet op zaterdagen mogelijk is, maar indien wel gewenst door de desbetreffende behandelaar/nucleair geneeskundige, zal de therapie mogelijkheid zich beperken tot vier dagen per week, en dus vijf per dag (uitgaande van eerdergenoemde aantallen). In de VISION-studie werden

deze post-therapie scans overigens niet gemaakt vanwege het ontbreken van beleidsconsequenties binnen deze studie. Verder wordt vooraf aan de behandeling een PSMA PET/CT gemaakt, waarmee uiteindelijk ook na therapie het effect weer geëvalueerd kan worden.

Opleiding & onderwijs

Sinds de opleiding tot nucleair geneeskundige deel uitmaakt van de gecombineerde opleiding tot radioloog is er op papier netto ca. 1,5 jaar beschikbaar om zowel de diagnostiek als therapie te leren. In de meeste opleidingsklinieken is de exposure aan radionuclide therapieën beperkt en is de opleiding vaak gericht op het diagnostische deel van het vak. Het is op dit moment onmogelijk om gedurende de opleiding alle aspecten van radionuclide therapieën erbij te leren. Een toegewijd fellowship met voldoende exposure kan een goede of benodigde mogelijkheid tot verdieping bieden. Op dit moment bestaat nog geen dergelijk gestructureerd fellowship gericht op radionuclide therapieën. Verder mag een activiteit van 7,4 GBq, zoals [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie, alleen worden toegediend door een arts of technisch geneeskundige die in elk geval stralingsdeskundigheid en -bevoegdheid heeft ('niveau 3') en de werking en bijwerkingen kan overzien, en weet wat te doen in geval van eventuele contaminatie. Verder kan ook de synthese van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA in het hotlab alleen na een aanvullende training door laboranten worden bereid.

Het verschilt per ziekenhuis hoe de indicatiestelling en follow-up na radionuclide therapieën geregeld zijn en door wie ze worden uitgevoerd. Het kan voordelen bieden om alle patiënten vooraf aan elke therapie op de polikliniek door een nucleair geneeskundige/ radioloog te laten

zien en ook het effect van therapie nadien zelf te laten beoordelen zodat een goede inschatting van een eventueel volgende therapie kan worden gemaakt. Ook de evaluatie middels beeldvorming na therapie (bijvoorbeeld 3-fasen CT lever met [¹⁸F]FDG PET na radioembolisatie) door de nucleair geneeskundige/ radioloog zelf kan van meerwaarde zijn (en is zeker binnen het nieuwe Corona curriculum goed mogelijk). Hierdoor neemt de expertise van de nucleair geneeskundige/ radioloog op het gebied van het gehele behandeltraject en ziektebeeld toe en kunnen eventuele bijwerkingen of complicaties tijdig worden opgevangen. Bij toename in aantal therapieën zullen ook de poliklinische controles toenemen. Bij een te beperkte capaciteit binnen de polikliniek Nucleaire geneeskunde/ Radiologie, zullen deze controles misschien door een andere discipline (vaak de oncologie) worden overgenomen. Dit is niet makkelijk weer terug te draaien en ons inziens onwenselijk.

Dosimetrie

Sinds februari 2018 is de EC Directive 2013/59/Euratom van kracht (samengevat in (54)); in artikel 56 hiervan wordt vermeld *dat voor elke medische blootstelling aan radiotherapeutische doeleinden, behandeling van targetvolumes individueel gepland en gecontroleerd moet worden, in acht nemend dat de doses in non-target organen zo laag als redelijkerwijs mogelijk zijn*), waarin de noodzaak tot het gebruik van dosimetrie voor therapie planning en verificatie wordt beschreven. In een commentaar hierop (55) wordt naast het ALARA principe het AHASA principe (as high as safely attainable) geplaatst. Op basis hiervan zou - in het geval van oncologie en niet betrouwbaar te bepalen tumordosis - zo hoog mogelijk gedoseerd moeten worden, uitgaande

van de maximaal tolereerbare geabsorbeerde dosis in non-target organen, zoals het beenmerg bij MIBG therapie en gezond leverweefsel bij radioembolisatie. Benadrukt wordt in dit commentaar, dat met de mogelijkheid van individuele dosisoptimalisatie rekening gehouden moet worden bij de registratie en wetgeving van therapeutische radionucliden, om te voorkomen dat dit onmogelijk wordt (als gevolg van een bijvoorbeeld vastgesteld maximaal toe te dienen dosis van een geregistreerd product). Een recent verschenen EANM position paper geeft in reactie op genoemde EC Directive 2013/59/Euratom een voorstel voor onderverdeling in drie verschillende categorieën voor therapieplanning, afhankelijk van het al dan niet reeds gestandaardiseerd beschikbaar zijn, en de voorwaarden waaraan de therapie planning moet voldoen (56); hierin wordt het belang van de rol van een klinisch fysicus bij dosisplanning benadrukt.

Voor radioembolisatie zijn vooraf aan het tijdperk van individuele dosimetrie grote internationale studies - waarin radioembolisatie werd vergeleken met chemotherapie - negatief uitgevallen, juist vanwege het gebrek aan dosisoptimalisatie in de radioembolisatie arm, tegenover vaak wel geïndividualiseerde chemotherapie schema's (57). Dit benadrukt het belang van een goed inzicht in radionuclide therapieën en gebruikte methodes voor dosimetrie en planning van de behandeling. Een goede opleiding is hierbij essentieel. Voor radioembolisatie komt de dosisplanning in de praktijk neer op segmentatie en inschatten van de te verwachten en de te accepteren dosis in het gezonde leverweefsel en de benodigde tumordosis, mede op basis van de targeting tijdens een proefprocedure. Hierbij dient de behandelaar (nucleair geneeskundige/ radioloog) op

de hoogte te zijn van belangrijke klinische aspecten. De gehele dosisplanning kan per patiënt wel een uur in beslag nemen. Aangezien de gepersonaliseerde dosisplanning steeds meer de dagelijkse praktijk zal worden is mogelijk een belangrijke rol weggelegd voor klinisch fysici en technisch geneeskundigen.

Individuele dosimetrie op basis van beeldvorming op verschillende tijdstippen is voor systemische therapieën zoals [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA (en -DOTATATE) klinisch niet makkelijk uitvoerbaar vanwege logistiek en tijdsinvestering (51-53). Deze therapieën worden momenteel in een standaard dosering van 7,4 GBq per cyclus gegeven en gezien de opzet van de VISION studie zal dat voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA waarschijnlijk voorlopig zo blijven. Voor pancreas NETs werd al wel een correlatie gevonden tussen tumordosis na [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie en afname van het tumorvolume (58), maar voor dunne darm NETs werd dit voorsnog niet aangetoond (59). In de ILLUMINET studie wordt het effect van dosimetrie bij [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie planning onderzocht, waarbij op basis van maximale renale dosis het aantal therapie cycli wordt bepaald (60); op basis hiervan kon al in 73% van de patiënten meer dan de gebruikelijke vier cycli worden gegeven. Meer van dergelijke studies zullen het voordeel van individuele dosisplanning ook bij de behandeling van prostaatacarcinoom moeten bewijzen.

Belang multidisciplinaire samenwerking

In het geval van radionuclide therapie is de nucleair geneeskundige/ radioloog afhankelijk van verwijzingen door klinische disciplines, vaak de oncologie, maar in het geval van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA en [²²³Ra]RaCl₂ therapie ook de uroloog of radiotherapeut. Afhankelijk hiervan kan een bepaalde therapievolgorde

worden aangehouden (hormonale therapie door de uroloog, waarna chemotherapie door de oncoloog); de nucleair geneeskundige/ radioloog is meestal geen hoofdbehandelaar en wordt vaak pas betrokken als beide voorgaande therapieën falen, waardoor [²²³Ra]RaCl₂ therapie meestal pas na chemotherapie wordt gegeven.

Dit speelt minder bij [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie, waarbij de nucleair geneeskundige al eerder in het traject betrokken is bij behandeling. Al deze patiënten worden in een MDO in een gespecialiseerd ENETS CoE (European NeuroEndocrine Tumour Society Centers of Excellence) besproken waarbij altijd een nucleair geneeskundige betrokken is. De follow-up van patiënten gaat in dit geval meer vanzelfsprekend (mede) door de nucleair geneeskundige. Met de komst van de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie is het goed om in elk geval bij de betreffende MDOs betrokken te zijn. Daarnaast dient nu al nagedacht te worden over de positionering van de behandelend nucleair geneeskundige/ radioloog binnen de zorg van de oncologische patiënt. Het kan van meerwaarde zijn om ingewikkelde casuïstiek binnen de regio te bespreken met collegae nucleair geneeskundigen, maar ook met andere medisch specialisten, zodat binnen meerdere specialismen de kennis over radionuclide therapieën zal toenemen en ook specialisten in kleinere, niet-academische centra op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen.

Conclusie

Radionuclide therapieën nemen toe en het aantal zal voorlopig alleen maar stijgen. In een concept richtlijn wordt het stralingsbeschermingsaspect van onder andere [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapieën ondervangen en wordt de mogelijkheid geschetst om deze

in een dag-opname van acht uur te laten plaatsvinden. Op dosimetrie gebaseerde therapieplanning vindt steeds meer plaats. Voorwaarden hiervoor zijn in een EANM position paper opgenomen. Noodzakelijke uitbreiding van faciliteiten en vormgeving van aanvullende opleiding in radionuclide therapieën verdienen de komende jaren additionele aandacht om te kunnen voldoen aan de te verwachten vraag.

larissawanda@hotmail.com ♦

Referenties

1. Hertz S, Roberts A: Radioactive iodine in the study of Thyroid Physiology: VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism. *JAMA* 1946;131:81-5
2. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E: Radioactive iodine-therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. *JAMA* 1946;132:838-47
3. Zorginstituut Nederland, Standpunt holmium-166 radioembolisatie (QuiremSpheres®) bij inoperabele levertumoren. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/04/05/standpunt-holmium%E2%80%93166-radioembolisatie-bij-inoperabele-levertumoren> (bezocht 14/07/2020)
4. Parker C, Nilsson S, Heinrich, D et al.: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;369(3):213-23
5. Nederlandse Vereniging Urologie/ Federatie Medisch Specialisten: Richtlijn prostaatacarcinoom 2016. <https://richtlijnenndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/algemeen.html> (Bezocht 18/08/2020)
6. Mohler JL, Antonarakis ES,

- Armstrong AJ et al.: Prostate Cancer, Version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:479-505
7. Mottet N, Van den Bergh, Briers E et al., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG guideline prostate cancer 2019. European Association of Urology, 2019
 8. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J et al.: Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ de in men with castration-resistant prostate cancer. Health Phys. 2014;106(4):494Y504
 9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al.: Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35
 10. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen BA et al.: First update on overall survival, progression-free survival, and health-related time-to-deterioration quality of life from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology 2018;36,no.15_suppl:4099
 11. Strosberg J, Wolin E, Chasen B et al.: Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol 2018;36:2578-84
 12. Hordijk L. Reconstructie lutetium-octreotaat. Ned Tijdschr Geneesk 2019;163:D3744
 13. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. 01/12/2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer> (Bezocht 27/12/2020)
 14. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. EJNMMI 2015;42:987-8
 15. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (¹⁷⁷Lu)-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res. 2015;5(1):114
 16. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. J Nucl Med. 2016;57(Suppl 3):97S-104S
 17. Van Kalmthout L, Braat A, Lam M et al.: First Experience With ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Advanced Prostate Cancer in the Netherlands. Clin Nucl Med 2019;44:446-51
 18. VISION: An International, Prospective, Open Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the Treatment of Patients With Progressive PSMA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
 19. HEPAR Primary study. Holmium-166-radioembolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC); a Multi-center, Interventional, Non-randomized, Non-comparative, Open Label, Early Phase II Study: HEPAR Primary. Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379844> (bezocht 15/07/2020)
 20. Braat AJAT, Kwekkeboom DJ, Kam BLR et al.: Additional hepatic ¹⁶⁶Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). BMC Gastroenterol 2018;18:84

De volledige lijst van referenties is te vinden in de digitale versie van dit nummer. (<http://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/juni-2021>)