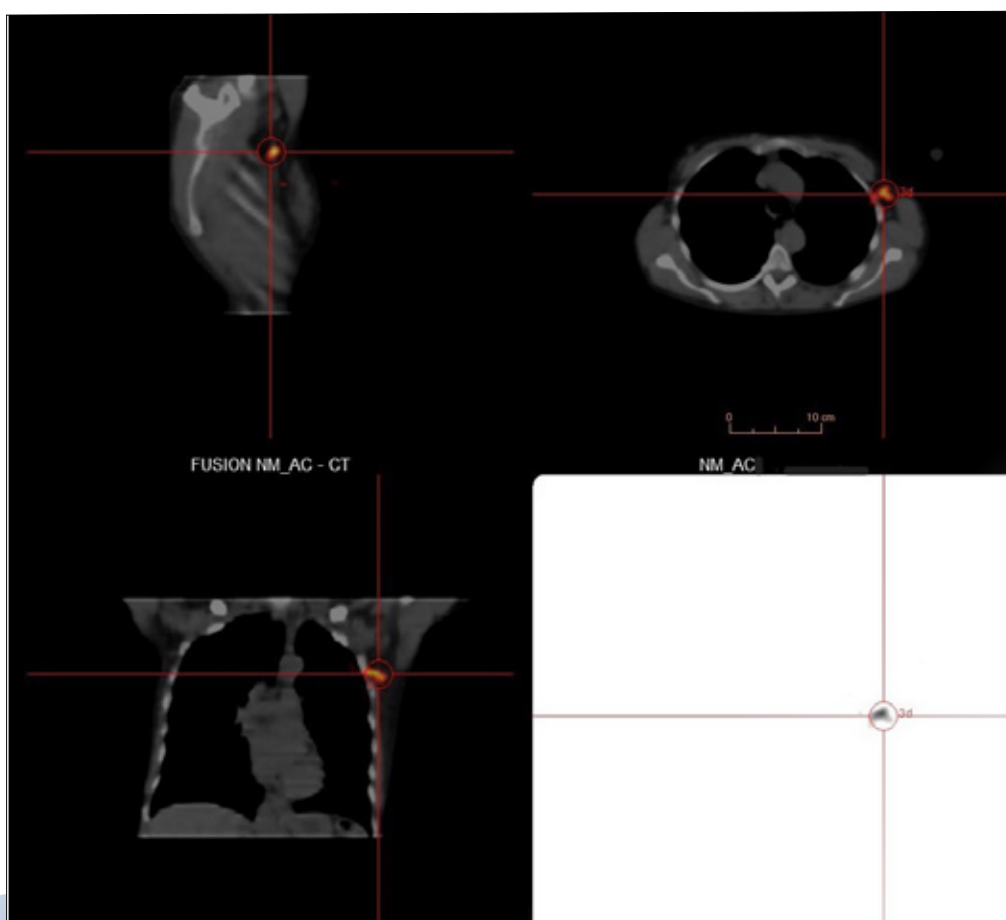


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



**SPECT/CT als alternatief voor planaire scintigrafie
in de schildwachtprocedure bij borstkanker**

Onderzoeker Sophie Veldhuijzen van Zanten in de kijker

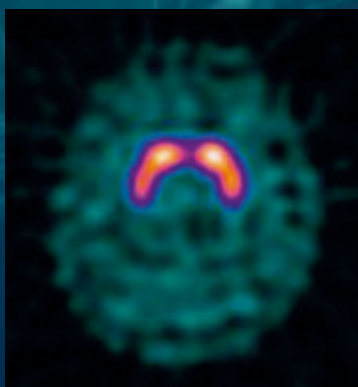
Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2023

NVNG 55 jaar: lustrumcommissie aan het woord



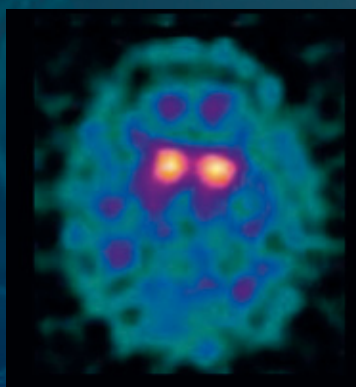
DATA-POWERED DETECTION

For a Diagnosis You Can Count On



NORMAL SCAN

No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN

Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK



DaTSCAN™

IOFLUPANE (¹²³I)

Trusted Imaging with DaTSCAN
Powered by DaTQUANT

 **DaTQUANT™**
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

VERKORTE BIJSLUITER

DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

Voor volledige informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

PRESENTATIE Flacon met eenvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq ioflupaan (¹²³I) op referentietijd. **INDICATIES** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijk dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzochten gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Bij het optreden van overgevoelighedsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatiegeneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn.

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toedienende activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie. **Interpretatie van DaTSCAN-beelden:** DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag alleen software met CE-markering worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling; - Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces. **INTERACTIES** Ioflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benzatropine, bupropion, cocaïne, mazindol, methyfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, bupidine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de post-synaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap.

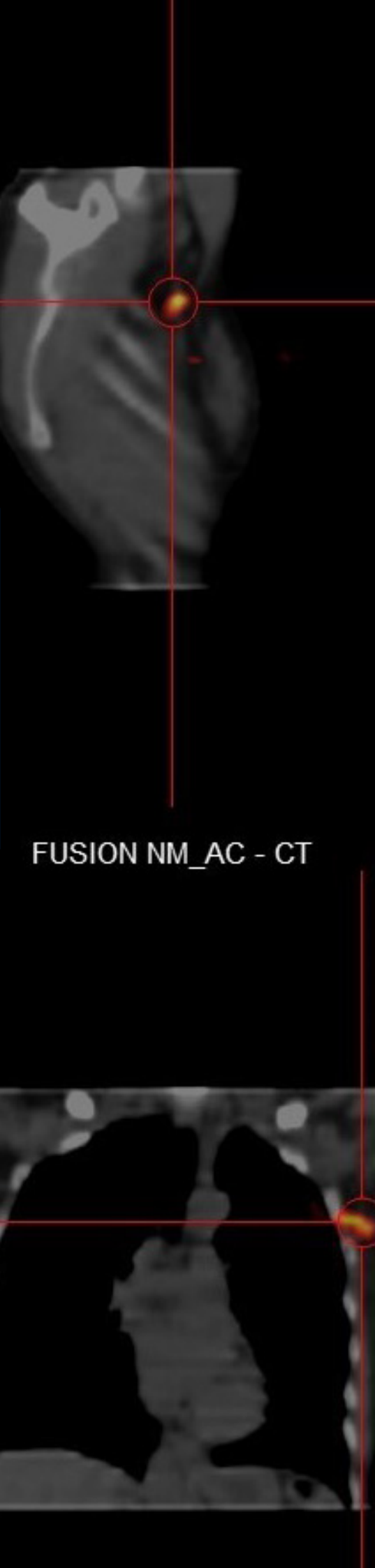
Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden. **BIJWERKINGEN** De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, formicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (E) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml). **DATUM** SPC gedateerd jan 2021; verkorte bijlsuiter gedateerd 5 maart 2021

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

© 2023 GE Healthcare
DaTQUANT 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

03-2022 JB00183NL/OS THE NETHERLANDS



INHOUD

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

SPECT/CT bij sentinel node procedure borstkanker: eenvoudig en doeltreffend
B. Bosveld

3155

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Missiegedreven onderzoek, blik op de toekomst
Interview met S. Veldhuijzen van Zanten

3161

RICHTLIJNBESPREKING

Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, augustus 2022
M.R.J. ten Broek, E.T. te Beek, P. van den Berg, R.H.J.A. Slart, J.P. van den Bergh

3164

BESCHOUWING

Kosten van radium-223 en de apotheekbereiding [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom in Nederlandse ziekenhuizen
J.H.J. Paulissen, S.W. Quist, R.D. Freriks, D.N.J. Wyndaele

3169

PROEFSCHRIFTEN

⁸⁹Zr-radiopharmaceuticals to study whole-body distribution and response to antibody-based cancer immunotherapies
D. Giesen

3173

Radiomics in [¹⁸F]FDG PET/CT: a leap in the dark?
W. Noortman

3176

⁸⁹Zr-immuno-PET in translational development of biopharmaceuticals
M. Chomet

3179

CWO VOORJAARSSYMPOSIUM NVNG

Wetenschappelijke vergadering NVNG: Veiligheid voor alles

3182

LUSTRUMSYMPOSIUM 2023

Lustrumsymposium in Noordwijk: 55 jaar NVNG in het kader van reflectie, verbinding en toekomstvisie

3189

UIT DE OUDE DOOS

Lustrumsymposia door de jaren heen, saamhorigheid voorop

3191

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3201

Saamhorigheid

Deze editie van het TvNG verschijnt op het moment dat het EANM-congres net gehouden is. Anders dan in andere jaren werd dit Europees congres in 2023 vervroegd naar de maand september met als gevolg een wat abrupte omschakeling van zomervakantie naar congressfeer gepaard gaande voor sommigen met een verkorte voorbereidingstijd voor eventuele presentaties. Met meer dan duizend geaccepteerde abstracts, duizenden deelnemers en online uitgezonden sessies bevestigt dit evenement de wederopleving van de EANM-congressen in post pandemische tijden. Dit vertaalt zich ook in de participatie aan het congres vanuit Nederland gekenmerkt niet alleen door een talrijke afvaardiging, maar ook door vele wetenschappelijke presentaties. Deze enthousiaste congresdeelname werd eveneens op sociaal gebied waargenomen en dit jaar werd voor het eerst sinds 2020 een diner georganiseerd voor NVNG leden en beroepsgenoten als een eervolle voortzetting van de traditionele Hollandse avond van vóór de Covid-19 crisis. Deze avond werd gehouden in een geest van samenzijn en saamhorigheid.

Deze collectieve gevoelens vormen ook de bron van inspiratie voor de aanstaande viering van 55 jaar NVNG op 15 december in Noordwijk. Naast een wetenschappelijk programma met aandacht voor technologische innovaties en gamechangers in de nucleaire geneeskunde zal een breed gamma van onderwerpen ter discussie gebracht worden. In deze editie van het TvNG legt Jules Lavalaye, voorzitter van de jubileumcommissie van de NVNG, in een interview uit waarom reflectie, verbinding en toekomstvisie de context zullen geven aan de lustrumviering. Met een soort thematische aanpak worden in de rubriek Uit de Oude Doos, op basis van grafisch materiaal en reflecties van protagonisten van destijds, jubileumsymposia van weleer gememoreerd met specifieke aandacht voor de jaren 90 van vorige eeuw.

Met het jubileum van december aanstaande in zicht besteedt de huidige editie van het TvNG verder aandacht aan andere belangrijke onderwerpen. In een oorspronkelijk artikel, dat deel van haar masterthesis is, presenteert Bernadette Bosveld de uitkomsten van een onderzoek gericht op de evaluatie van SPECT/CT als een alternatief voor planaire scintigrafie in de uitvoering van de schildwachtprocedure bij borstkanker. Vervolgens in de rubriek Onderzoeker in de Kijker, een interview met Sophie Veldhuijzen van Zanten naar aanleiding van een aan haar recent toegekende KWF subsidie voor een project betreffend de rol van [^{18}F]F-FAPI voor de identificatie van onbekende primaire maligne tumoren. De meest recente richtlijn osteoporose en fractuurpreventie wordt uitvoerig besproken door Marc ten Broek et al. In een ander artikel bespreken Paulissen en coauteurs de aspecten betreffende kosten van radium-223 en de apotheekbereiding [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom in Nederlandse ziekenhuizen. Voorts worden de proefschriften van Danique Giessen, Wyanne Noortman en Marion Chomet door de kersnieuwe doctors zelf samengevat. Vóór de bovengenoemde jubilea rubrieken worden programma en vrije inzendingen van de wetenschappelijke voorjaarsvergadering van de NVNG gehouden in Apeldoorn toegelicht.

Deze reguliere editie van het TvNG hoopt het succes van de uitgave van juni te continueren. Met als thema Radionuclidentherapie gaven twaalf artikelen een compleet overzicht van wat in Nederland wordt gedaan op het gebied van radionuclide behandelingen. Zoals gasthoofredacteur Marnix Lam benadrukte in de editorial van het themanummer staat multidisciplinaire samenwerking aan de basis van een succesvolle implementatie. In aansluiting hierop is de TvNG redactie van mening dat een hoge graad van cohesie van de nucleaire geneeskunde als vak en discipline de sleutel is tot succes van het werk met andere disciplines. In dat perspectief krijgen collectieve participaties in evenementen zoals het EANM-congres en het NVNG-jubileum een toegevoegde waarde waarbij reflectie, verbinding en toekomstvisie maar ook saamhorigheid centraal moeten staan.

Renato Valdés Olmos & Ben Bulten

Bijschrift coverfoto:

Schildwachtklier linker oksel gevisualiseerd op SPECT/CT in een patiënte met borstkanker. Het beeld komt uit het artikel "SPECT/CT bij sentinel node procedure borstkanker: eenvoudig en doeltreffend" van Bernadette Bosveld



PI Medical introduceert Apron Checking Service



Loodschortcontroles op locatie met FlowD scanner

10%
korting

Met het mobiele FlowD 8020 scansysteem introduceert PI Medical de mogelijkheid om loodschortcontroles op locatie uit te voeren. Dankzij de FlowD kunnen wij in korte tijd op meerdere locaties in een ziekenhuis scans uitvoeren en de uitslagen registreren en documenteren, waarmee de opdrachtgever compleet ontzorgd is.

Voor onze nieuwe Apron Checking Service is de FlowD uitermate geschikt. Het apparaat is opvouwbaar en past door de standaard deuropening. Daardoor kunnen wij hem meenemen en eenvoudig op locatie verplaatsen. Zo kunnen we dus op alle gewenste afdelingen loodschortcontroles uitvoeren.

De scans zijn zeer accuraat en de controles worden sneller uitgevoerd dan met andere gangbare systemen. Naast loodschorten kunnen met behulp van de FlowD ook kwaliteitscontroles worden uitgevoerd van schildklierkragen, handschoenen, loodflappen en andere beschermende kleding en materialen.

Bij afname van deze service ontvangt u
10% korting op onze loodschorten.

Alle artikelen worden getagd met een QR-code en in een database opgeslagen, zodat de resultaten overzichtelijk gedocumenteerd zijn.

Het is ook mogelijk om de dikte van loodschorten te bepalen met een FlowD scan; bij aanschaf van nieuwe schorten of als een loodschort geen labels meer heeft en het niet duidelijk meer is welke loodequivalentie het schort heeft.

Met behulp van de FlowD kunnen we de gebruikers van loodschorten dus volledig ontzorgen met de controles ervan. Het systeem is volledig afgeschermd en laat niet meer dan 1 $\mu\text{Sv/h}$ op 10 cm van het systeem aan röntgenstraling door. Het is dus veilig in gebruik, ongeacht waar het systeem op locatie wordt gepositioneerd.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

† +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl

 **PI medical**
Partners in Imaging

SPECT/CT bij sentinel node procedure borstkanker: eenvoudig en doeltreffend

B. Bosveld, MSc

Nucleaire Geneeskunde, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Abstract

Introduction: In nuclear imaging prior to sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer, scanning protocols are generally based on planar scintigraphy with Single Photon Emission Computed Tomography combined with Computed Tomography (SPECT/CT) used exclusively in cases of inadequate sentinel lymph node (SLN) visualisation. We investigated whether only a SPECT/CT 2h p.i. could replace our planar protocol.

Methods: We conducted a non-inferiority trial comparing SLNB operation time after SPECT/CT versus planar scintigraphy. Patients were randomised into a control group (multidirectional static images 2h p.i. plus skin marking) and an intervention group (SPECT/CT 2h p.i. without skin marking). Our primary research question concerned difference in SLNB operation time between the two groups. A 95% confidence interval entirely below five minutes additional operation time after SPECT/CT would demonstrate significant non-inferiority of SPECT/CT, compared to planar scintigraphy. Secondary outcomes were SLNs identified by nuclear medicine physicians and SLNs removed by surgeons. Results: 79 adult women were enrolled. We

analysed SLNB operation time for 65 participants. Mean difference in operation time between SPECT/CT and planar group was -1.83 minutes, i.e. shorter operation time after SPECT/CT. The 95% confidence interval (-4.73;+1.08min) was entirely below +5 minutes. In 8 of all 79 participants not all preoperatively identified SLNs were removed: seven times after planar scintigraphy, one time after SPECT/CT.

Conclusion: Only a SPECT/CT 2h p.i. seems to be effective nuclear imaging prior to SLNB in breast cancer. SLNB operation time was significantly non-inferior after SPECT/CT compared to planar scintigraphy, and we reported lower incidence of non-removed SLNs after SPECT/CT.

Inleiding

Voor de nucleaire imaging tijdens de sentinel node (SN) procedure borstkanker heeft de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde richtlijnen opgesteld (1) maar door het ontbreken van voldoende high level evidence zijn dit voornamelijk aanbevelingen. De hierdoor ontstane praktijkverschillen in bijvoorbeeld toegediende dosis, injecties en scanprotocollen hebben wij in 2020-2021 bij 57 Nederlandse ziekenhuizen geïnventariseerd (2). Er bestond uitgebreide variatie op meerdere punten, met name in de scanprotocollen. Het Admiraal de Ruyter Ziekenhuis te Goes had

het meest eenvoudige protocol, bestaande uit alleen een SPECT/CT twee uur na injectie. Alle andere ziekenhuizen werkten met planaire protocollen in veel variaties: vroege en/of late opnamen, dynamisch en/of statisch, en een grote diversiteit aan strategieën om SNs te kunnen identificeren.

Voor patiënten en personeel zagen wij veel voordelen in een SPECT/CT scanprotocol ([appendix](#)) en we wilden weten of ons standaard planaire protocol inclusief huidmarkeringen kon worden vervangen door alleen een SPECT/CT exclusief huidmarkeringen, zonder verlies aan ondersteuning voor mammachirurgen tijdens de SN-operatie. Daarom voerden wij een gerandomiseerde non-inferioriteit studie uit met de primaire onderzoeksvraag:

“Leidt, voor de SN-procedure bij volwassen vrouwelijke borstkankerpatiënten, de ondersteuning door een SPECT/CT protocol niet tot een onacceptabel langere operatieduur om axillaire SNs te verwijderen, vergeleken met ondersteuning door het standaard planaire protocol?”

Van de secundaire uitkomsten wordt in dit artikel alleen het effect van een SPECT/CT protocol op aantal geïdentificeerde en verwijderde SNs behandeld. Voor andere secundaire uitkomsten, en meer details over Methoden en Resultaten, verwijzen wij naar de volledige versies van studieprotocol en onderzoeksverslag die bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) staan geregistreerd (3).

Methoden

Selectieprocedure en randomisatie

Na goedkeuring door de medisch-ethische commissie (Erasmus MC besluit MEC-2021-0867) verrichtten wij een parallelle gerandomiseerde klinische studie naar het effect van SPECT/CT op SN-operatieduur, vergeleken met planaire scintigrafie. Alle vrouwelijke borstkankerpatiënten van 18 jaar of ouder die in het Slingeland Ziekenhuis een SN-procedure zouden ondergaan kwamen in aanmerking voor selectie. Includeerbare patiënten doorliepen de informed consent procedure en werden, op volgorde van ondertekening voor studiedeelname, 1:1 verdeeld over een controlegroep (planair protocol) en een interventiegroep (SPECT/CT protocol).

Sentinel node procedure

Na twee intracutane injecties (uit één spuit met 50 MBq [^{99m}Tc]Tc-NanoColl in 0.4 mL) in de aangedane borst, links en rechts van de tepelhof, kregen deelnemers massage-instructies om de lymfeafvoer te stimuleren. Twee uur p.i. ondergingen zij het aan hen toegewezen scanprotocol op een Symbia Intevo gammacamera/2slice-CT met low energy high resolution collimatoren. De nucleair geneeskundige rapporteerde het aantal geïdentificeerde SNs en hun locatie, en indien van toepassing ook informatie over huidmarkeringen, overloopklieren en CT-beelden. Drie tot vier uur na toediening van de radioactiviteit ondergingen deelnemers de SN-operatie met als doel het verwijderen van alle door nucleaire geneeskunde geïdentificeerde axillaire SNs. Voor registratie van de operatieduur werd de starttijd gedefinieerd als moment van eerste SN-incisie, en de eindtijd als moment waarop de gammaprobe niet meer nodig was voor de SN-operatie. Bij de lokalisering van de SNs werd gebruikgemaakt van Patent Blue en een gammaprobe.

Verwijderde lymfeklieren waarin ex-vivo radioactiviteit werd waargenomen, werden gerapporteerd als verwijderde SNs.

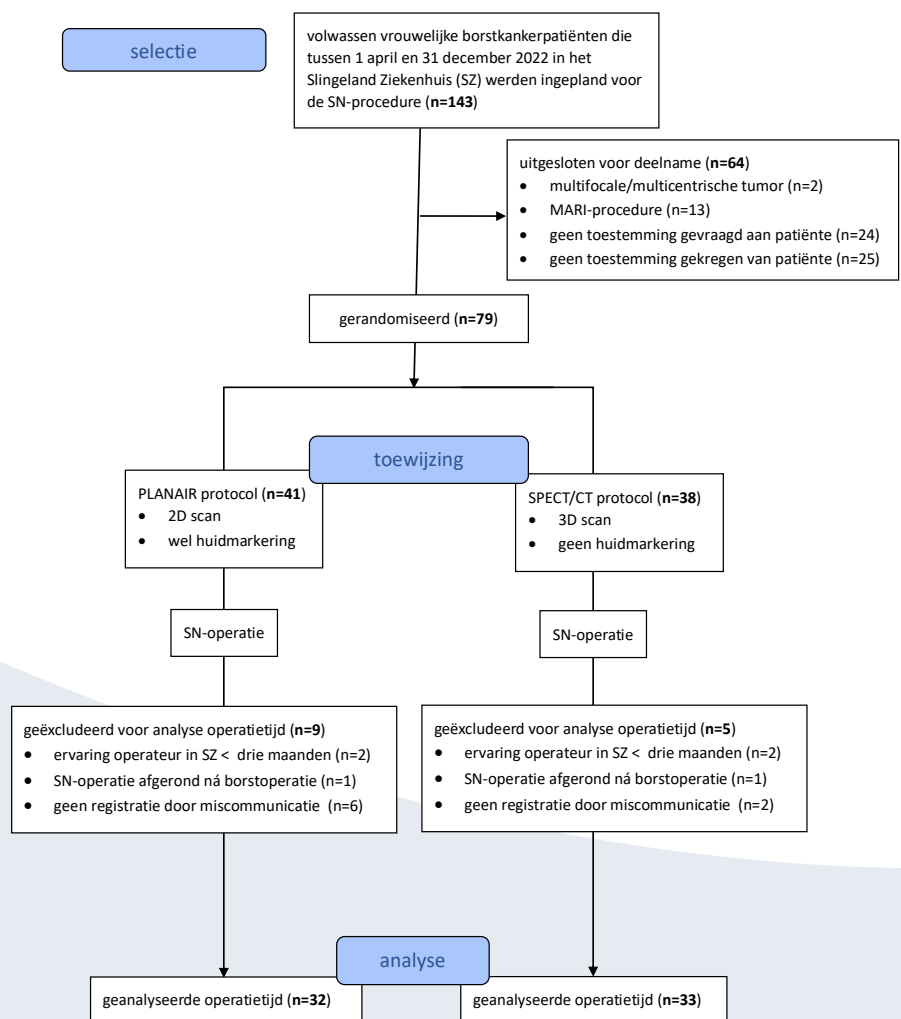
Controlegroep: planaire scintigrafie

Het planaire scanprotocol begon met een anterior en een laterale opname waarbij met een kobaltpen lichaamscontouren werden aangegeven. Bij slechte visualisatie of onduidelijke locatie van SNs werden aanvullende opnames gemaakt. Wanneer daarna nog geen SN zichtbaar was moesten deelnemers masseren tijdens extra

wachttijd. Hierna werden opnieuw opnames gemaakt, met indien nodig een SPECT/CT. Gevisualiseerde SNs werden op de huid gemarkeerd, vanuit zowel anterior als lateraal.

Interventiegroep: SPECT/CT

Het SPECT/CT scanprotocol begon met een SPECT. Wanneer tenminste één SN zichtbaar was op het tomogram werd aansluitend een low-dose CT vanaf onderkant borsten tot en met schouders gemaakt. Wanneer geen SN zichtbaar was moesten deelnemers masseren tijdens extra wachttijd. Hierna werd een volledige



Figuur 1. Flowchart datasetselectie voor analyse van SN-operatieduur.

SPECT/CT gedraaid. Gevisualiseerde SNs werden niet op de huid gemarkeerd.

Statistische analyse

Voor analyse van de primaire onderzoeksvraag berekenden wij het 95% betrouwbaarheidsinterval voor verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen (Welch's t-test). Wanneer dit betrouwbaarheidsinterval de +5 minuten niet overschreed, werd het SPECT/CT protocol door mammachirurgen beschouwd als niet inferieur ten opzichte van het planaire protocol.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Tussen 1 april en 31 december 2022 werden 143 volwassen vrouwelijke borstkankerpatiënten bij de afdeling nucleaire geneeskunde van het Slingeland Ziekenhuis aangemeld voor een SN-procedure (figuur 1). Hiervan werden 79 vrouwen geïnccludeerd en random verdeeld

naar controlegroep (planaire scintigrafie, 41 deelnemers) of interventiegroep (SPECT/CT, 38 deelnemers).

Uitkomsten

Voor analyse van de primaire onderzoeksvraag naar operatieduur bleven 65 deelnemers over: 32 in de planaire, 33 in de SPECT/CT groep. Tabel 1 geeft een samenvatting van de patiëntkenmerken. In beide behandelarmen opereerden dezelfde vier mammachirurgen en bleek operatieduur onafhankelijk van mammachirurg (1-way ANOVA: planair $p=0.28$, SPECT/CT $p=0.52$). De gemiddelde SN-operatieduur bij planair protocol was 11.63min (95%-BI: 9.24 tot 14.02min), bij SPECT/CT protocol was dit 9.48min (95%-BI: 7.92 tot 11.05min). Het ongecorrigeerde gemiddeld verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen was -2.15min, dus een kortere operatieduur voor SPECT/CT. Het gehele 95% betrouwbaarheidsinterval

voor verschil in operatieduur (-4.96 tot +0.66 minuten) bevond zich onder de klinisch geaccepteerde marge van +5 minuten (figuur 2).

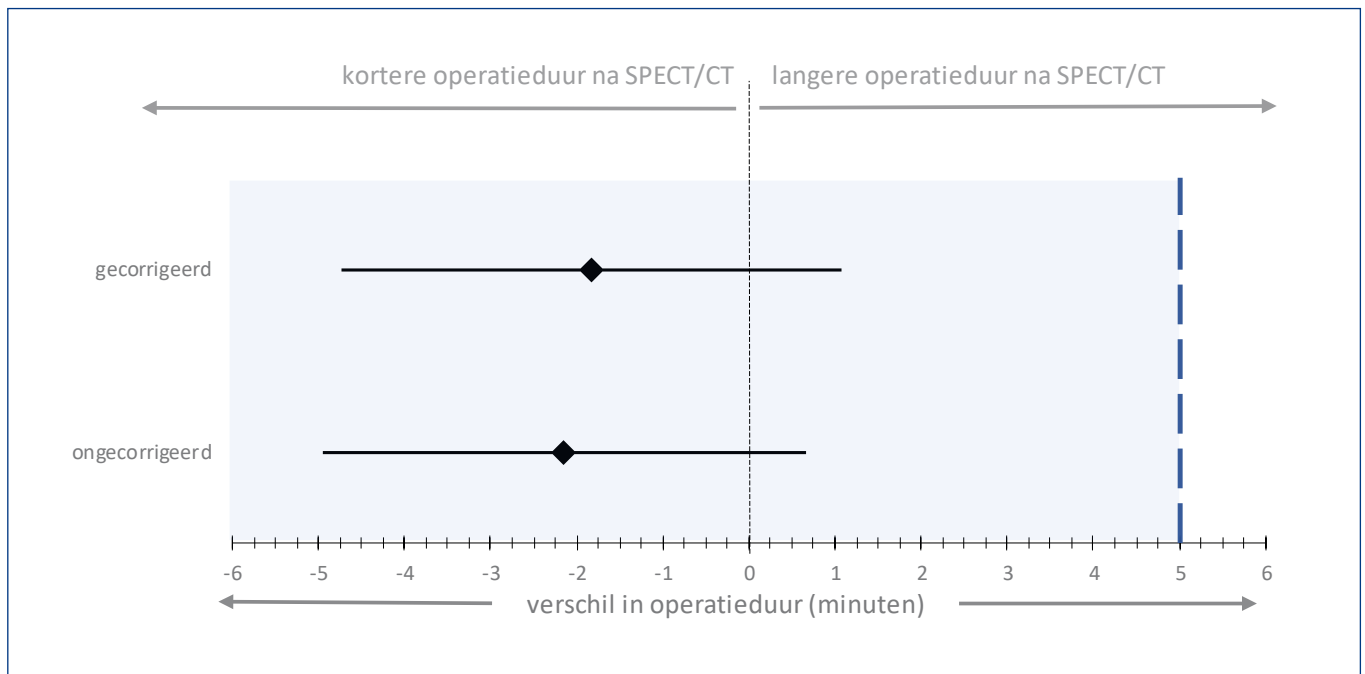
De ongeldige registratie van operatieduur bij 14 van de 79 gerandomiseerde deelnemers (18%) kon onze analyse hebben vertekend. Dit controleerden we met een lineaire regressie waarbij werd gecorrigeerd voor baseline patiëntkenmerken. Het gecorrigeerde gemiddeld verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen was -1.83min (95%-BI: -4.73 tot +1.08min).

Bij alle 79 gerandomiseerde deelnemers (41 planair, 38 SPECT/CT) werden op nucleaire geneeskunde een, twee of drie SNs geïdentificeerd bij respectievelijk 67 (84,8%), 10 (12,7%) en 2 (2,5%) deelnemers. Bij 8 deelnemers (10%) werden niet alle geïdentificeerde SNs tijdens de SN-operatie verwijderd. Dit gebeurde zeven keer in de planaire groep en één keer in de SPECT/CT groep (tabel 2).

Tabel 1. Patiëntkenmerken deelnemers met geanalyseerde SN-operatieduur.

	gehele groep (N =65)	planaire (n =32)	SPECT/CT (n =33)
gemiddelde leeftijd (SD)	62.1 (9.9)	63.2 (10.9)	61.1 (8.9)
mediane BMI (IQR)	26.1 (23.6;29.7)	25.6 (23.9;29.9)	26.9 (22.8;29.4)
cupmaat, n (%)			
A	6 (9)	2 (6)	4 (12)
B	18 (28)	6 (19)	12 (36)
C	12 (18)	10 (31)	2 (6)
D	12 (18)	6 (19)	6 (18)
E	10 (15)	5 (16)	5 (15)
≥ F	7 (11)	3 (9)	4 (12)

Figuur 2. Ongecorrigeerde en gecorrigeerde betrouwbaarheidsintervallen voor gemiddeld verschil in operatieduur tussen de twee behandelarmen, met de klinisch geaccepteerde marge voor non-inferioriteit van SPECT/CT.



Verskil in operatieduur = $\text{operatieduur}_{\text{SPECT/CT}} - \text{operatieduur}_{\text{planair}}$; gemiddeld verschil tussen de behandelarmen was ongecorrigeerd -2.15 minuten met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -4.96 tot +0.66 minuten; gecorrigeerd voor patiëntkenmerken met lineaire regressie was het gemiddeld verschil -1.83 minuten met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -4.73 tot +1.08 minuten; de marge voor non-inferioriteit (+5 minuten) wordt weergegeven met de blauwe onderbroken lijn; het lichtblauw gekleurde vlak links van de +5 minuten geeft de waarden aan waarbij mammachirurgen de operatieduur na SPECT/CT niet inferieur achtten aan operatieduur na standaard planaire scintigrafie. De figuur is gebaseerd op de CONSORT-richtlijnen voor non-inferiority trials (10).

Tabel 2. Geïdentificeerde SNs per behandelarm.

aantal op nucleaire geneeskunde geïdentificeerde SNs	planair protocol (n=41)	SPECT/CT protocol (n=38)	totaal (n=79)
1*	33 [2]	34 [0]	67 [2]
2	6 [4]	4 [1]	10 [5]
3	2 [1]	0	2 [1]
	41 [7]	38 [1]	79 [8]

[aantal] = aantal deelnemers waarbij minder SNs zijn verwijderd dan op nucleair geneeskunde waren geïdentificeerd.

*bij een deelnemer werden volgens operatieverslag twee SNs verwijderd terwijl er door nucleaire geneeskunde slechts een was geïdentificeerd; wij vermoedden dat een van de door de operateur benoemde SNs een overloopklier was, en hebben bij deze deelnemer een in plaats van twee verwijderde SNs geregistreerd.

Discussie

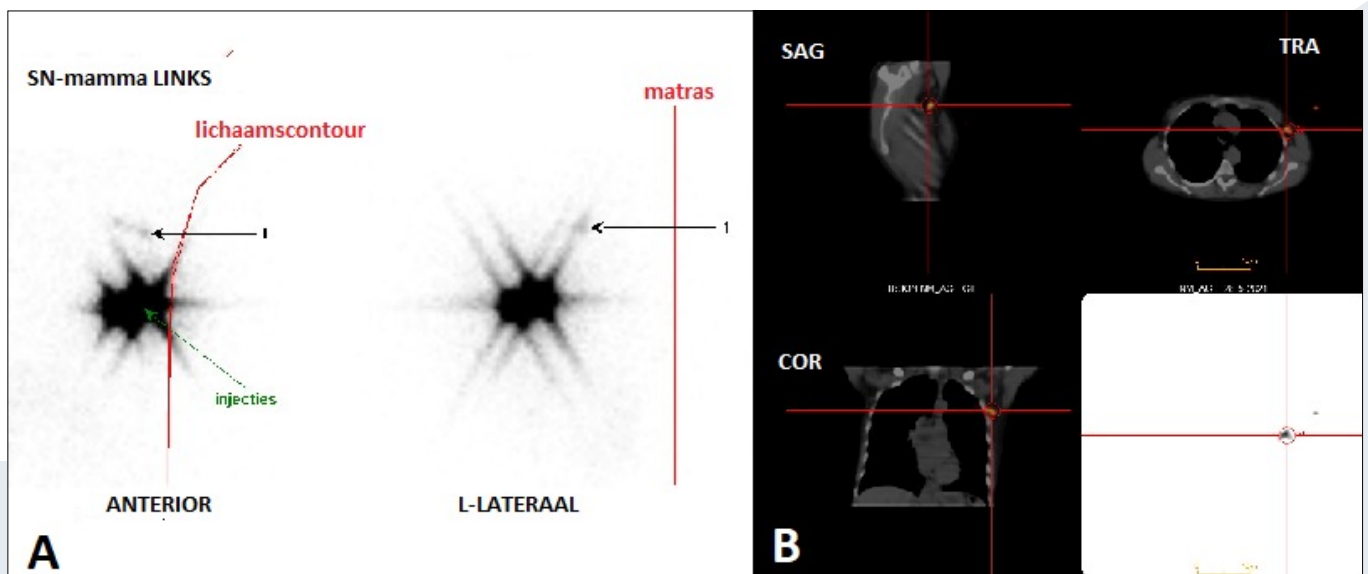
SN-operaties na SPECT/CT duurden gemiddeld korter dan na planaire scintigrafie (figuur 2) en in de SPECT/CT behandelarm kwam het minder vaak voor dat niet alle door nucleaire geneeskunde geïdentificeerde SNs werden verwijderd (tabel 2). Een verklaring voor deze bevindingen kan zijn dat zowel SPECT als CT een derde dimensie toevoegen aan planaire beeldvorming (figuur 3). SPECT kan om storende injectieplaatsen heen kijken waardoor SNs beter te visualiseren zijn, en CT verschaft extra anatomische informatie waardoor SNs beter te lokaliseren zijn. Deze redenering werd ondersteund in onze evaluatie met mammachirurgie, en kwam ook in eerdere verkennende publicaties aan de orde. Siddique *et al* verrichtten bij 138 borstkankerpatiënten een SPECT/CT en constateerden een diagnostische meerwaarde van SPECT/CT bij negatieve of niet conclusieve planaire beelden (4). Bennie *et al* scanden 80 SN-procedure patiënten (42 melanoom, 38 borstkanker) zowel planair als met SPECT/CT en rapporteerden

superioriteit van SPECT/CT in visualisatie en lokalisatie van SNs (5). De SPECT/CT studie van Uren *et al* liet zien dat borsttumoren niet altijd draineren naar axillaire lymfeklieren van het voorste gedeelte van level I, de locatie waar SNs in de regel verwacht worden en waar door chirurgen vaak standaard de eerste incisie wordt gezet. In ongeveer de helft van de 741 onderzochte patiënten draineerde de borst (ook) naar de middelste en/of achterste lymfekliergroepen van level I, ongeacht de locatie van de tumor. Een SPECT/CT kan bijdragen aan een doelgerichte en doeltreffendere intraoperatieve detectie en excisie van SNs in laatstgenoemde drainagegebieden (6). Een succesvollere identificatie van SNs na SPECT/CT vergroot de kans op verwijdering van alle relevante SNs, en verkleint daarmee de kans op een fout-negatieve uitkomst van de SN-procedure (7). Dit verbetert de behandeling van de patiënt. Ook kunnen SPECT/CT beelden ondersteunend zijn bij het traceren van niet verwijderde SNs die echografisch worden geëvalueerd voor

stadiëring en follow-up (8). Wij maken geen vroege opnamen bij de SN-procedure borstkanker, en kunnen SNs dus niet identificeren aan de hand van sequentiële criteria. Ook in 41 van de 57 (72%) geïnventariseerde Nederlandse afdelingen Nucleaire Geneeskunde worden alleen late SN-opnamen gemaakt (2). Dit zien wij niet als probleem omdat er niet vaak meer dan twee SNs radioactief gemarkeerd blijven. Onzes inziens zou overwogen kunnen worden om in de volgende editie richtlijnen voor de SN-procedure bij borstkankerpatiënten (1) alleen een SPECT/CT twee uur p.i. aan te bevelen. Overigens behouden vroege opnamen een toegevoegde waarde in ziekenhuizen met faciliteiten voor reïnjectie.

Implicaties voor de klinische praktijk

Voor implementatie van het SPECT/CT protocol bij de SN-procedure borstkanker adviseren wij enkel een SPECT/CT 2 uur p.i. met de SPECT instellingen van het Admiraal de Ruyter Ziekenhuis: 30 gepaarde views van 25 seconden. Deze SPECT instellingen komen bij benadering overeen



Figuur 3. Beelden volgens planair protocol (controle) en volgens SPECT/CT protocol (interventie).

(A) Planaire opnames en (B) SPECT/CT van een 56-jarige vrouw, BMI 20; direct na elkaar gemaakt in het Slingeland Ziekenhuis; bij de reconstructie van de SPECT/CT-beelden zijn de injectieplaatsen 'weggeknip't om de SN-uptake beter te kunnen schalen.

met de landelijke gemiddelden bij planair onvoldoende visualisatie (2). Hiermee wordt het SN-scanprotocol kort en eenvoudig, wat kan bijdragen aan een efficiëntere planning van gammacamera's en personeel. Dit is vooral gunstig voor afdelingen nucleaire geneeskunde met beperkte gammacameracapaciteit, een situatie die zich door de opmars van de PET-scanner steeds vaker voordoet. Bij het overwegen van een SPECT/CT protocol dient men stil te staan bij de extra stralenbelasting die een low-dose thorax CT geeft, maar het Slingeland Ziekenhuis achtte de gemiddelde effectieve dosis van 1,5 mSv (9) overkomelijk in verhouding tot de schade die patiënten reeds ondervinden door behandelingen en diagnostiek als gevolg van hun ziekte. Ook zijn er aan gebruik van CT extra kosten verbonden, zoals afschrijving van de scanner en arbeidsuren voor het beoordelen van de CT-beelden.

Toekomstig onderzoek

De positieve resultaten uit deze studie nodigen uit tot verder onderzoek naar het SPECT/CT protocol bij de SN-procedure borstkanker. Op langere termijn kan de klinische doeltreffendheid van het protocol worden geëvalueerd door de kans op recidief na SPECT/CT te vergelijken met die na planaire scintigrafie. En wanneer meerdere ziekenhuizen hetzelfde SPECT/CT protocol implementeren zal onderzoek naar andere actuele discussiepunten betreffende de uitvoering van SN-imaging, zoals injectietechnieken en injectielocaties, minder gehinderd worden door mogelijke vertekening als gevolg van variatie in beeldvorming. Tot slot: wij constateerden dat bij 6 van de 79 deelnemers (8%) goed gevisualiseerde SNs niet verwijderd werden. Wij zouden graag onderzoek doen naar de percentages niet verwijderde SNs in andere ziekenhuizen, en naar de redenen om goed gevisualiseerde SNs niet te verwijderen.

Conclusie

Tijdens deze studie duurden SN-operaties na SPECT/CT gemiddeld korter dan na planaire scintigrafie, en kwam het minder vaak voor dat geïdentificeerde SNs niet werden verwijderd. SPECT/CT lijkt dus een doeltreffend scanprotocol voor de SN-procedure borstkanker. Bovendien kan de eenvoud van het beschreven SPECT/CT protocol bijdragen aan een efficiëntere capaciteitsplanning van gammacamera's en personeel.

berbosveld@gmail.com

Dankwoord

Dit artikel is gebaseerd op de masterthesis voor de vakgroep Klinische Epidemiologie van het Amsterdam UMC, en aldaar gearhiveerd. Dank aan allen die hebben bijgedragen aan de opzet, uitvoering en rapportage van deze studie. Met name wil ik graag noemen:

Admiraal de Ruyter Ziekenhuis

Slingeland Ziekenhuis

mammacare verpleegkundigen
mammachirurgen
operatiekamer-assistenten
medisch nucleair werkers: Miranda van Dam, Kim van der Burg, Karlijn Veltman, Erna Hartman
nucleair geneeskundigen: Wouter van der Bruggen, Ben Bulten

Externe sparring partners

Renato Valdés Olmos (LUMC)
Carine Bavelaar (Alexander Monro Ziekenhuis)
Natasja Vergunst (Spaarne Gasthuis)
Lenka Pereira Arias (LUMC)

Referenties

1. Dutch Society of Nuclear Medicine. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. Kloosterhof, 2016. ISBN: 978-90-78876-09-0; 75-9
2. Bosveld B. Inventarisatie protocollen 'sentinel node procedure borstkanker' van 57

Nederlandse afdelingen nucleaire geneeskunde (2020-2021).

Ongepubliceerd manuscript, op te vragen bij de auteur (berbosveld@gmail.com)

3. https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform? (dossiernummer NL79798.078.21)
4. Siddique M, Nawaz MK, Bashir H. The Usefulness of SPECT/CT in Sentinel Node Mapping of Early Stage Breast Cancer Patients Showing Negative or Equivocal Findings on Planar Scintigraphy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018;2:80-9
5. Bennie G, Vorster M, Buscombe J, Sathekge M. The Added Value of a Single-photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography in Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Breast Cancer and Malignant Melanoma. *World J Nucl Med.* 2015;1:41-6
6. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast.* 2012;4:480-6
7. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, et al. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med.* 2011;3:405-14
8. Parasar E, Khanna R, Verma Ashis, Jain S, Khanna. Evaluation of Extra-axillary Lymph Nodes by Ultrasound in Breast Cancer Patients. *Indian Journal of Surgery.* 2020;3:416-20
9. Sakane H, Ishida M, Shi L, et al. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA. *Radiology.* 2020;2:439-45
10. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006;295:1152-60

Missiegedreven onderzoek, blik op de toekomst

Interview met Dr. Sophie Veldhuijzen van Zanten, Erasmus MC Rotterdam



Foto: Steven Ensering

Sophie Veldhuijzen van Zanten heeft geneeskunde gestudeerd aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Ze is gepromoveerd op het diffuus intrinsiek ponsglioïoom, een zeldzame, tot nog toe niet-behandelbare hersentumor bij kinderen. Tijdens haar promotieonderzoek begeleidde ze patiënten en hun gezinnen door vroege-fase trials. Ook ontwikkelde ze een Europees registratiesysteem voor internationaal collaboratief onderzoek, waarvan ze nu voorzitter is. Haar missie: verbetering van diagnostiek en behandeling van tumoren in het hoofd- en halsgebied.

Sophie heeft recent haar opleiding tot medisch specialist afgerond. Ze is radioloog met differentiatie nucleaire geneeskunde en werkt in Erasmus MC aan de integratie met de neuro- en hoofd-hals radiologie. In functie als universitair docent en hoofdonderzoeker van de lijn "Translational theranostics for CNS and H&N tumours" begeleidt ze zes promovendi. Haar innovatieve onderzoek wordt bekroond met verschillende prijzen, waaronder de prestigieuze Early Career Award van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), en subsidies zoals van KWF-kankerbestrijding.

In het recent toegekende KWF project leidt je een multicenter onderzoek naar de rol van [¹⁸F]F-FAPI PET/CT voor de identificatie van onbekende primaire tumoren. Wat zijn dit?

Primaire tumor onbekend (PTO, in

het Engels carcinoma of unknown primary - CUP), is een vorm van uitgezaaide kanker waarbij de bron (de primaire tumor) onbekend blijft ondanks uitgebreide diagnostiek. In Nederland krijgen jaarlijkse ongeveer 1.300 patiënten deze diagnose,

waarmee PTO/CUP tot de vier meest voorkomende vormen van uitgezaaide kanker behoort.

Wat is het belang van dit onderzoek, voor de wetenschap én voor patiënten?

PTO/CUP is een diagnose per exclusionem. PTO/CUP-patiënten ondergaan daarom een langdurig, vaak belastend en per definitie vruchteloos diagnostisch traject. De uiteindelijke diagnose PTO/CUP brengt voor patiënten bovendien veel spanning en onzekerheid met zich mee.

In de afgelopen decennia heeft de opkomst van PET/CT met toepassing van Fluor-18-2-Fluoro-Deoxy-Glucose ([¹⁸F]FDG) sterk bijgedragen aan verbetering van kankerdiagnostiek. Toch kan slechts bij één-derde van de patiënt met uitzaaiingen van onbekende oorsprong een primaire tumor worden geïdentificeerd. Dit ontnemt twee-derde de kans op een gerichte behandeling, wat sterk bijdraagt aan sombere overlevingscijfers: de helft van de patiënten met PTO/CUP overlijden op dit moment binnen 2 maanden na hun eerste bezoek aan het ziekenhuis. Slechts 15% overleeft het jaar van diagnose.

In dit onderzoeksproject bieden we PTO/CUP-patiënten een nieuwe diagnostische techniek aan: [¹⁸F]F-FAPI PET/CT.

Wat is het voordeel van de radiotracer [¹⁸F]F-FAPI ten opzichte van [¹⁸F]FDG?

Deze nieuwe radiotracer kan de aanwezigheid van het fibroblast-activeringseiwit (FAP) in beeld

brengen. FAP is een eiwit dat specifiek voorkomt op fibroblasten in de omgeving van kankercellen. De [¹⁸F]F-FAPI tracer ([¹⁸F]-fluoro-fibroblast-activation-protein-inhibitor) bindt, in tegenstelling tot [¹⁸F]FDG, (bijna) alleen aan deze zogenaamde tumor-geassocieerde fibroblasten en niet (of nauwelijks) aan normale lichaamscellen. [¹⁸F]F-FAPI is in theorie dus gevoeliger voor het opsporen van een primaire tumorlokalisatie. In dit project onderzoeken we of dat in praktijk ook zo is.

Aan dit onderzoek kunnen patiënten uit verschillende ziekenhuizen meedoen. Hoe is deze samenwerking tot stand gekomen?

Via een oud-collega werd ik benaderd door een nabestaande van een PTO/CUP-patiënt, Warnyta Minnaard, die de patiëntenorganisatie "Missie Tumor Onbekend" mede heeft opgezet (www.missietumoronbekend.nl).

Warnyta vroeg mij: "Zie jij mogelijkheden de diagnostiek, gericht op het vinden van een primaire tumor, bij PTO/CUP te verbeteren?". Zij was ook in gesprek met CUP-specialist Caroline Loef van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en internist-oncoloog Mathijs Hendriks uit Noordwest ziekenhuis groep. Samen hebben we krachten gebundeld en het consortium uitgebreid tot oncologen en specialisten nucleaire geneeskunde en radiologie in acht academische en niet-academische ziekenhuizen verdeeld over Nederland. Het doel daarvan is om de studie toegankelijk te maken voor elke PTO/CUP-patiënt in Nederland.

Hoe gaat dit er in de praktijk uitzien voor de deelnemende patiënten?

Idealiter worden PTO/CUP-patiënten verwezen naar zogenaamde CUP poli's of oncologen met expertise op dit gebied. Hier wordt sinds enige tijd ook whole genome sequencing (WGS) aangeboden. Voor toekomstige

richtlijnen zal niet alleen de waarde van [¹⁸F]F-FAPI PET/CT worden vergeleken met de huidige diagnostische beeldvorming. Ook de combinatie met nieuwe ontwikkelingen als WGS wordt onderzocht.

Voor het onderzoek ondergaat een PTO/CUP-patiënt eenmalig een [¹⁸F]F-FAPI PET/CT. Beoordeling van de scan resulteert in een verslag aan diens behandelaar met uitspraak wel/geen vermoeden op een primaire tumor en advies ten aanzien van mogelijk gerichte aanvullende diagnostiek.

Zie je naast mogelijkheden voor beeldvorming, ook kansen voor FAP-gerichte radionuclide therapie in deze specifieke patiëntenpopulatie?

Absoluut. Juist bij uitgezaaide ziekte is radionuclide therapie interessant, zelfs al wordt de primaire tumor niet gevonden. Bovendien zijn de tumor-geassocieerde fibroblasten waar FAPI op aangrijpt nauw betrokken bij meerdere tumor-stimulerende processen, zoals bloedvatnieuwvorming, metabole re-programmering, immuno-suppressie en therapie resistentie.

Wereldwijd werken vele laboratoria aan de ontwikkeling en optimalisatie van FAP-liganden. Ik volg de ontwikkelingen nauwgezet zodat we PTO/CUP-patiënten state-of-the-art diagnostiek en behandeling kunnen gaan bieden.

In je dagelijkse werk combineer je patiëntenzorg en onderzoek. Hoe beïnvloedt dit elkaar?

De uitdagingen waar we in de patiëntenzorg tegenaan lopen triggeren me om na te denken en uit te zoeken hoe we de begeleiding en behandeling van patiënten kunnen verbeteren. Als medisch specialist streef ik naar topzorg, als resultaat van een continuüm tussen bedside en bench en samenwerkingen met experts en wetenschappers in die hele keten.

Wat is voor jou persoonlijk de grootste uitdaging in dit project?

Het tot stand brengen van een prettige ervaring voor de individuele patiënt die leeft met grote onzekerheid, en het leveren van hoogwaardige interpretatie en patiëntgericht advies voor diens behandelaar, ondanks de nationale schaal van dit project. Dit betekent: tijdige en kwalitatieve levering van tracer, handhaving van geplande scantijden, soepel verloop van injectie en acquisitie, gevolgd door snelle adequate beoordeling van de scan door meerdere experts. Iedereen in dit vak weet dat dit soms op eigen afdeling al een uitdaging kan zijn, laat staan in acht centra en mogelijk zelfs in meerdere centra tegelijk op één dag.

Als dit KWF project over vier jaar is afgesloten, wat hoop je dan bereikt te hebben?

Vanuit wetenschappelijk oogpunt zal dit project bijdragen aan kennis omtrent de nieuwe tracer [¹⁸F]F-FAPI en de plaats van [¹⁸F]F-FAPI PET/CT in het landelijk zorgpad voor PTO/CUP-patiënten.

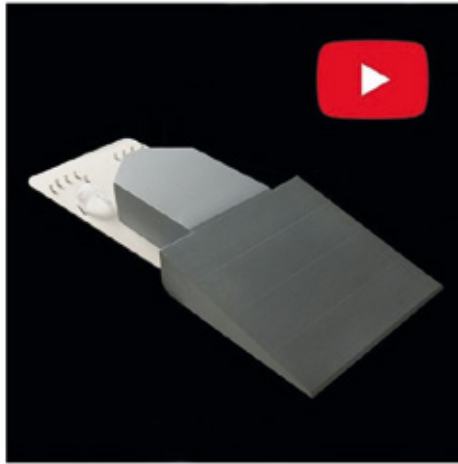
Voor de individuele PTO/CUP-patiënt streven we naar een significante verbetering en versnelling van de diagnostiek. Dit met als doel de overleving te verbeteren door tumorgerichte behandeling mogelijk te maken, of de kwaliteit van leven te verbeteren door tijdige indicatiestelling voor palliatieve zorg als genezing niet meer mogelijk blijkt.

Vanuit maatschappelijk oogpunt zal dit project bijdragen aan kosteneffectieve zorg door verbetering, versnelling en vermindering van diagnostiek met kans op effectievere behandeling. ♦

Vragen? Mail gerust!
Mailadres bekend bij de redactie.



for-med.nl
customized medical accessories



Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie, augustus 2022

M.R.J ten Broek, MD^{1,2}; E.T. te Beek, MD, PhD¹; P. van den Berg, PhD¹; Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD³; Prof. J.P. van den Bergh, MD, PhD⁴

¹Reinier de Graaf Gasthuis; ²IJsselland ziekenhuis; ³UMCG/Universiteit Twente; ⁴VieCuri Medisch Centrum Noord-Limburg Maastricht UMC+

Context en noodzaak voor nieuwe richtlijn

Met de vergrijzing van de bevolking zullen incidentie en kosten van osteoporose-gerelateerde fracturen in de komende jaren waarschijnlijk significant gaan stijgen (1-3). Om hieraan het hoofd te kunnen bieden, is zorgvuldige afstemming nodig van diagnostiek, behandeling en nazorg voor optimale preventie van fracturen. Samen met diverse partijen in de zorg (waaronder zorgprofessionals, zorginstellingen en zorgverzekeraars) heeft het Zorginstituut Nederland (ZIN) onderzocht of en waar mogelijkheden bestaan voor verbeteringen in het zorgtraject voor mensen met osteoporose. De resultaten werden gepubliceerd in het 'Verbetersignalement Osteoporose' (4). Hieruit kwam onder meer naar voren dat er verbeteringen mogelijk zijn in de diagnostiek, indicatiestelling en duur van behandeling met medicatie voor fractuurpreventie, informatievoorziening, discrepanties tussen diverse richtlijnen en onduidelijkheid over de verantwoordelijkheden in het zorgtraject van de verschillende zorgprofessionals. Eén van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek was dat osteoporose veelal niet (tijdig) wordt gediagnosticeerd omdat te weinig patiënten die daarvoor in aanmerking komen een botdichtheidsmeting krijgen. Slechts een kwart van de mensen van 50 jaar en ouder met een botbreuk bleek aanvullende diagnostiek naar lage botdichtheid en wervelkolombreuken te krijgen (4). Bovendien lijkt het aantal

50-plussers met een botbreuk dat een Dual energy X-ray absorptiometry (DXA-scan) krijgt, in de loop van de tijd te dalen van 51% in 2007-2008 naar 25% in 2013-2017. Het probleem van onderdiagnostiek van osteoporose lijkt dus groter te worden. Ook is er onderdiagnostiek in het opsporen van wervelfracturen en wordt de aanbevolen methode van rapportage onvoldoende gebruikt. Naar aanleiding van deze bevindingen is een aantal concrete verbeterpunten gedefinieerd, waaronder het stimuleren van aanvullende diagnostiek middels voorlichting en logistieke verbeteringen in de organisatie van zorg, afstemming van richtlijnen en betere samenwerking met huisarts en apotheek. Betrokken partijen zullen vanuit hun rol en expertise zorg dragen voor uitvoering van deze verbeterpunten. De diagnostiek van osteoporose en behandeling met medicatie voor fractuurpreventie werden bovendien toegevoegd aan de implementatieagenda van het programma Zorgevaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG) die aan de ziekenhuizen werd voorgelegd ten behoeve van zorgoptimalisatie. Parallel aan deze verbeteringsmaatregelen is de nieuwe multidisciplinaire richtlijn opgesteld en gepubliceerd (5,6). De aankomende NHG standaard zal op deze richtlijn aansluiten.

Nieuwe richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie

Het initiatief voor de nieuwe versie van de richtlijn (5) is afkomstig van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) ter vervanging

van de voorgaande richtlijn uit 2011. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de internisten, klinisch geriaters, reumatologen, huisartsen, traumachirurgen, verpleegkundigen, verzorgenden en verpleegkundig specialisten, en de Osteoporose Vereniging. De kwaliteitscommissie van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) was betrokken bij de commentaarfase van de richtlijn. De richtlijn werd geautoriseerd in augustus 2022. Voor nucleair geneeskundigen zijn met name de indicatiestelling, uitvoer en rapportage van de aanvullend beeldvormend onderzoeken relevant.

Indicatiestelling

Uitgangspunt van de richtlijn (5) is de identificatie van personen met een verhoogd fractuurrisico bij wie aanvullend onderzoek is geïndiceerd. Hiertoe worden in de nieuwe richtlijn drie categorieën gedefinieerd: 1) personen ≥ 50 jaar met een recent doorgemaakte fractuur (< 2 jaar geleden), 2) personen die behandeld worden met glucocorticoiden en 3) personen ≥ 60 jaar met risicofactoren, maar zonder recent doorgemaakte fractuur en zonder glucocorticoid gebruik. Bij deze laatste categorie wordt het fractuurrisico ingeschat aan de hand van een scorelijst met risicofactoren, waaronder leeftijd, BMI, niet-recente fracturen, valrisico, immobiliteit, roken, alcoholgebruik, aanwezige comorbiditeit en medicatiegebruik (zie tabel 1). Ten aanzien van risicocategorie 1

vermeldt de richtlijn specifiek welke type recent doorgemaakte fractuur van belang is, namelijk: fracturen van sternum, ribben, wervelkolom, clavicula, scapula, humerus, olecranon, radius, ulna, carpus, metacarpalia, bekken, acetabulum, femur, patella, tibia, fibula, calcaneus, talus, tarsus en metatarsalia. In het geval van fracturen van aangezicht, schedel, cervicale wervelkolom, vingers, tenen, pathologische fracturen en fracturen

na ernstige (multi-)trauma is geen aanvullend onderzoek geïndiceerd. Bij personen ≥ 50 jaar met een relevante recente fractuur of personen ≥ 60 jaar zonder recent doorgemaakte fractuur maar met een fractuurrisico score van ≥ 4 punten (zie tabel), is aanvullend onderzoek met DXA en *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) geïndiceerd. Omdat vooral in het eerste jaar na een fractuur het risico op nieuwe fracturen sterk verhoogd

is (7), wordt geadviseerd de DXA/VFA zo spoedig mogelijk na de fractuur te verrichten. De richtlijn biedt overigens ruimte (na zorgvuldige overweging en overleg) voor het achterwege laten van DXA/VFA en ander aanvullend onderzoek als de toegevoegde waarde ervan niet opweegt tegen de belasting, bijvoorbeeld bij patiënten met complexe comorbiditeit, beperkte levensverwachting of verblijf in verpleeghuis.

Tabel 1. Risicofactoren scorelijst

Risicofactoren scorelijst

Voor evaluatie van risicofactoren voor een fractuur, bij mannen en vrouwen ≥ 60 jaar, zonder recente fractuur en zonder gebruik van glucocorticoïden

BMI < 20		1
Leeftijd ≥ 60		1
Leeftijd ≥ 70		2
Eerdere, niet recente, fractuur na 50 ^e levensjaar > 2 jaar geleden [#]		1
Ouder met heupfractuur		1
Vallen > 1x laatste jaar en/of immobiliteit		1
Roken en/of alcohol $\geq 3^{\circ}$ /dag		1
Gebruik van medicatie en/of ernstige onderliggende aandoening* die onvoldoende onder controle is (in overleg met behandelend arts).		1

voor een fractuur ≤ 2 jaar geleden: zie aanbeveling personen ≥ 50 jaar met een recent doorgemaakte fractuur

* Inflammatoire darmziekten: Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

Chronische malnutritie, malabsorptie, coeliakie

Reumatoïde artritis

Andere chronische inflammatoire aandoeningen zoals spondylartropathie (Ziekte van Bechterew), SLE, sarcoidose

Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen: bilaterale orchidectomie en ovariëctomie, anorexia nervosa, in het kader van behandeling van borstkanker en prostaatacarcinoom, hypopituitarisme

COPD

Orgaantransplantatie

Type I Diabetes Mellitus

Type II Diabetes Mellitus met insuline behandeling

Schildklierziekten: onbehandelde hyperthyreoïdie of chronisch overgesubstitueerde hypothyreoïdie

Onbehandelde primaire hyperparathyreoïdie

M. Cushing

Gebruik van Anti-epileptica

Onderzoek naar botdichtheid

Het onderzoek van keuze voor het beoordelen van botdichtheid blijft de DXA (8,9). Bij DXA wordt de botmineraal dichtheid (BMD, in mg/cm²) gemeten op 3 locaties: de lumbale wervelkolom (L1-L4), de totale heup en de femurhals. De BMD wordt vergeleken met een controle populatie van jongvolwassenen (T-score) of leeftijdsgenoten (Z-score). Bij postmenopausale vrouwen en mannen ≥ 50 jaar wordt de laagst gemeten T-score gebruikt voor classificatie van normale botdichtheid, osteopenie of osteoporose volgens de bekende WHO criteria (10), waarbij sprake is van osteopenie bij een BMD tussen 1 en 2.5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jongvolwassenen (T-score tussen -1 en -2.5) en osteoporose bij een BMD ≤ -2.5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jongvolwassenen (T-score ≤ -2.5).

Betreffende het DXA-onderzoek laat de nieuwe richtlijn een aantal zaken onbenoemd of buiten beschouwing. De leeftijdsgroep onder de 50 jaar wordt in de nieuwe richtlijn in zijn geheel buiten beschouwing gelaten. De internationale literatuur adviseert bij premenopauzale vrouwen, mannen onder de 50 jaar en kinderen het gebruik van Z-scores in plaats van T-scores, waarbij een Z-score hoger dan -2 wordt geduid als normaal interval voor de desbetreffende leeftijd en een Z-score ≤ -2 wordt geduid als verlaagd (8,9). Bovendien melden de richtlijnen van de International Society for Clinical Densitometry (ISCD), meest recente versie 2019, dat de T-scores van mannen gebaseerd moeten worden op de vrouwelijke referentiedatabase (11). Voorts doet de nieuwe richtlijn geen specifieke aanbevelingen over het meten van één enkele heup versus beide heupen of over het meten van de onderarmen. Indien meting van heupen technisch niet mogelijk is (door bijvoorbeeld osteosynthesemateriaal of heupprothesen in situ), kan de

niet-dominante onderarm worden gemeten, met name het distale 1/3 deel van de radius (8). Internationale richtlijnen adviseren bovendien om bij alle patiënten met primaire hyperparathyreoidie altijd een meting van de onderarm toe te voegen aan het DXA onderzoek (12), omdat bij primaire hyperparathyreoidie de BMD-afname relatief vaak plaatsvindt op locaties rijk aan corticaal bot, zoals de distale 1/3 radius. De nieuwe richtlijn doet überhaupt geen aanbevelingen over uitvoering en kwaliteitscontrole van DXA. Hiertoe kan worden verwezen naar de aanwijzingen van ISCD (11). Voorts geeft de richtlijn aan dat op basis van literatuuronderzoek geen aanbeveling kan worden gegeven over de diverse modellen voor inschatting van fractuurrisico, zoals FRAX en Garvan (13-15). Ten slotte doet de nieuwe richtlijn ook geen aanbevelingen over nieuwe innovaties op het gebied van DXA-beeldanalyse, zoals de trabecular bone score (16) en de bone strain index (17), artificial intelligence (18) of over andere modaliteiten voor beoordeling van botkwaliteit, zoals quantitative ultrasound (QUS) [19] en quantitative CT (qCT) (20) omdat voor het toepassen van deze modaliteiten nog onvoldoende bewijs beschikbaar is.

Onderzoek naar wervelfracturen

Nieuw in de richtlijn is dat bij elke patiënt die in aanmerking komt voor een botdichtheidsmeting met DXA ook *altijd* beeldvorming van de wervelkolom dient te worden verricht. In aanvulling op de BMD-meting kan bij het DXA-onderzoek gelijktijdig een laterale opname van de thoracale en lumbale wervelkolom worden gemaakt voor screening op wervelfracturen, oftewel de VFA (21). Er is een aantal redenen om beeldvorming van de wervelkolom uit te voeren. Ten eerste, wervelfracturen zijn na de leeftijd van 50 jaar de meest frequente fracturen en de prevalentie loopt op met de leeftijd, vooral bij patiënten

met comorbiditeit (22). Ten tweede gaan de meeste wervelfracturen (ongeveer 70%) niet gepaard met klachten, symptomen of een uitlokkend trauma en kunnen dus enkel worden vastgesteld met beeldvorming (22). Ten derde zijn wervelfracturen een onafhankelijke voorspeller van toekomstige fracturen. Patiënten met een doorgemaakte wervelfractuur hebben een hoger risico op een nieuwe fractuur dan patiënten met dezelfde T-score zonder wervelfractuur (23). Ook het aantal wervelfracturen en de ernst van de wervelfractuur geeft aanvullende informatie over het toekomstige fractuurrisico omdat het toekomstig fractuurrisico hoger is naar rato van het aantal en de ernst van de wervelfracturen. Ten vierde kan het aantonen van één of meerdere wervelfracturen (ook bij normale BMD) het verschil maken in de keuze van wel of niet behandelen of in de keuze tussen botafbraakremmende en botaanmaakstimulerende middelen bij de initiële therapie (24). Tot slot is het van belang om bij follow-up van de behandeling van osteoporose het ontstaan van nieuwe fracturen vast te stellen. Het ontstaan van nieuwe wervelfracturen onder medicatiegebruik kan worden beschouwd als therapiefalen, waarna een aanpassing in medicatie dient te volgen.

In de richtlijn is vastgelegd dat wervelfracturen worden geclassificeerd volgens de methode van Genant (25) op basis van de mate van inzakking: mild (graad 1, 20-24% hoogteverlies), matig (graad 2, 25-39% hoogteverlies) of ernstig (graad 3, $\geq 40\%$ hoogteverlies). Een wervelfractuur van graad 2 of 3 wordt beschouwd als klinisch relevant en is een reden om met medicatie te starten bij een T-score ≤ -1 .

Indien VFA niet haalbaar of beoordeelbaar is of bij twijfel wordt een röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom geadviseerd. Nieuw ten opzichte van de vorige richtlijn is

dat, indien sprake is van graad 2 (of 3) wervelfracturen bij VFA, er geen indicatie meer is voor bevestiging middels aanvullende röntgendiagnostiek. De richtlijn benadrukt dat de VFA dient als screeningsmethode, hetgeen betekent dat slechts bij een klein deel van de patiënten, alleen in geval van slechte beeldkwaliteit of twijfel over de gradering van een wervelfractuur, een conventionele röntgenfoto alsnog geïndiceerd is (26).

Rapportage

Vanwege de praktijkvariatie in de verslaglegging van wervelfracturen benoemt de nieuwe richtlijn enkele zaken die in het verslag van DXA en VFA beschreven moeten worden. Het verslag moet melding maken van het aantal wervels dat is beoordeeld, alsmede welke wervels een afwijkende vorm hebben (en daardoor niet geschikt zijn voor de classificatie van Genant) en eventuele andere verstoringen, zoals bijvoorbeeld metaalimplantaten of artefacten. Aanwezige wervelfracturen moeten worden geclassificeerd volgens de methode van Genant (25). Voor adequate communicatie tussen alle zorgverleners is het belangrijk om dezelfde duidelijke terminologie te gebruiken. In de richtlijn is vastgelegd dat de term wervelfractuur wordt gebruikt in het verslag (en vermijd termen als inzakking, afplatting, wigvorming of hoogteverlies).

Organisatie van zorg

De coördinatie van het proces van oproepen van patiënten na een recente fractuur en het starten van een behandeling (indien er een behandelindicatie wordt vastgesteld), moet in de 2e lijn worden verricht in een gestructureerd zorgprogramma, begeleid door een multidisciplinair fractuurpreventie team (minimaal bestaande uit een snijdend en beschouwend specialist en een coördinerend verpleegkundige, physician assistent of verpleegkundig specialist) (27,28). Parallel aan het vormen van een fractuurpreventie team in ziekenhuizen,

dient ook de behandeling in de eerste lijn gestructureerd en geborgd te worden, bijvoorbeeld in de vorm van een ketenzorgprogramma zoals dat ook al voor enkele andere chronische ziekten in de eerste lijn bestaat. De nieuwe richtlijn doet voorts enkele aanbevelingen omtrent automatisering en declaraties. VFA heeft zeer recent een aparte verrichtingencode gekregen, zodat tijd gemoeid met het maken, het analyseren en verslaglegging kan worden geregistreerd en bovendien als kwaliteitsindicator kan dienen, hetgeen nu niet mogelijk is. Het initiatief hiervoor wordt specifiek neergelegd bij de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). De aanvraag voor DXA en VFA in het elektronisch patiëntendossier voor patiënten van 50 jaar en ouder die op de spoedeisende hulp komen met een botbreuk dient te worden geautomatiseerd en in de richtlijn wordt voorgesteld te streven naar een uniforme ziekenhuisbrede (dus niet specialisme specifiek) fractuurpreventie DBC, die voorziet in de aanvullende diagnostiek, waarin de essentiële verrichtingen DXA, VFA, laboratoriumonderzoek en valrisicoanalyse en het uitslagbezoek zijn geborgd.

Implementatie en evaluatie

Het Zorginstituut zal de verbeteracties, en daarmee ook het opvolgen van de aanbevelingen in de nieuwe richtlijn, monitoren door jaarlijks met partijen over de voortgang te overleggen en data-analyses uit te voeren (bijvoorbeeld naar kwaliteitsindicatoren en veranderingen in declaratiedata), met voortgangsrapportage aan de minister van VWS. Ongeveer vijf jaar na publicatie van het 'Verbetersignalement Osteoporose' (4) zal het Zorginstituut een evaluatierapport over de bereikte verbeteringen uitbrengen aan de minister. ♦

Aanbevelingen

- Vraag bij elke patiënt die in aanmerking komt voor een BMD meting met DXA altijd gelijktijdig beeldvorming van de laterale wervelkolom (VFA) aan voor het beoordelen van wervelfracturen.
- Vraag een röntgenfoto van de thoracolumbale wervelkolom aan bij patiënten waarbij VFA niet haalbaar is of niet goed te beoordelen is.
- Beschrijf in het verslag van de VFA welke wervels zijn beoordeeld en welke wervels een wervelfractuur bevatten, volgens de methode van Genant:
 - mild (graad 1, 20-24% hoogteverlies)
 - matig (graad 2, 25-39% hoogteverlies)
 - ernstig (graad 3, $\geq$ 40% hoogteverlies)
- Gebruik de term wervelfractuur en vermijd het gebruik van de termen inzakking, afplatting, hoogteverlies of wigvorming.
- Benoem eventuele versturende artefacten bij VFA

Literatuur

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis. Lancet 393:364-76
2. Lötters FJB, Van den Bergh JP, De Vries F, Rutten-Van Mölken MPMH (2016) Current and future incidence and costs of osteoporosis-related fractures in The Netherlands: combining claims data with BMD measurements. Calcif Tissue Int 98:235-43
3. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C (2020) The epidemiology of osteoporosis. Br Med Bull 133:105-17
4. Verbetersignalement

- Osteoporose. Zorginstituut Nederland, 11 augustus 2020. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/08/11/zinnige-zorg-verbetersignalement-osteoporose>
5. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Nederlandse Internisten Vereniging, 8 augustus 2022. Geraadpleegd via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/startpagina_-_osteoporose_en_fractuurpreventie.html
 6. Krul-Poel YHM, Vrijlandt PJWS, Elders PJM, Van den Bergh JP, Lems WF, De Jongh RT (2023) Verhoogd fractuurrisico en fractuurpreventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 167:D7511
 7. Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ (2009) Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 68:99-102
 8. Doroudinia A, Colletti PM (2015) Bone mineral measurements. *Clin Nucl Med* 40:647-57
 9. Lorente-Ramos R, Azpeitia-Armán J, Muñoz-Hernández A, García-Gómez JM, Díez-Martínez P, Grande-Báñez M (2011) Dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *AJR Am J Roentgenol* 196:897-904
 10. Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4:368-81
 11. International Society of Clinical Densitometry (ISCD) Official Positions, updated in 2019. Geraadpleegd via <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>
 12. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML on behalf of the International Workshop on Primary Hyperparathyroidism (2022) Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res* 37:2293-314
 13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E (2008) FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19:385-97
 14. Agarwal A, Leslie WD, Nguyen TV, Morin SN, Lix LM, Eisman JA (2022) Predictive performance of the Garvan Fracture Risk Calculator: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int* 33:541-8
 15. Beaudoin C, Moore L, Gagné M, Bessette L, Ste-Marie LG, Brown JP, Jean S (2019) Performance of predictive tools to identify individuals at risk of non-traumatic fracture: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Osteoporos Int* 30:721-40
 16. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP (2014) Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 29:518-30
 17. Olivieri FM, Rinaudo L (2020) Beyond bone mineral density: a new dual X-ray absorptiometry index of bone strength to predict fragility fractures, the bone strain index. *Front Med* 7: 590139
 18. Dimai HP (2023) New horizons: artificial intelligence tools for managing osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 108:775-83
 19. Hans D, Baim S (2017) Quantitative ultrasound (QUS) in the management of osteoporosis and assessment of fracture risk. *J Clin Densitom* 20:322-33
 20. Engelke K (2017) Quantitative computed tomography - current status and new developments. *J Clin Densitom* 20:309-21
 21. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK (2004) Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 183:949-58
 22. Ensrud KE, Schousboe JT (2011) Vertebral fractures. *N Engl J Med* 364:1634-42
 23. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH (2007) Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 18:761-70
 24. Lems WF, Paccou J, Zhang J, Fuggle NR, Chandran M, Harvey NC, Cooper C, Javaid K, Ferrari S, Akesson KE, International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group (2021) Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. *Osteoporos Int* 32:399-411
 25. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-48
 26. Hoppers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Kreeftenberg HG, Jager PL, Slart RH. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):822-8
 27. MacLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C (2003) The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 14:1028-34
 28. Van den Bergh JP, Van Geel TA, Geusens PP (2012) Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy. *Nature Rev Rheumatol* 17:163-72

Kosten van radium-223 en de apotheekbereiding [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom in Nederlandse ziekenhuizen

J.H.J. Paulissen, PharmD^{1,2}; S.W. Quist, MSc^{1,2}; R.D. Freriks, PhD^{2,3}; D.N.J. Wyndaele, MD⁴

¹Afdeling Gezondheidswetenschappen, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²Asc Academics, Groningen,

³Afdeling economie, econometrie & financiën, Rijksuniversiteit Groningen, ⁴Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Catherina Ziekenhuis Eindhoven

Abstract

Objective. This study compared the costs of two radiopharmaceutical treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in Dutch hospitals.

Methods. A cost model was developed to calculate the direct medical per-patient costs of the treatments. The model considered the VISION and SPLASH regimens for [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T and the ALSYMPCA regimen for radium-223. The coverage received by hospitals for providing the treatment was also estimated based on claims to healthcare insurers.

Results. Radium-223 had lower per-patient costs (€30,905) and was fully reimbursed by hospital coverage. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T had per-patient costs between €35.866 and €47.546, depending on the regimen, but current healthcare insurance claims did not fully cover the costs, leaving hospitals to pay €4,414–€4,922 per patient out of their own pocket. To achieve equal per patient costs and hospital coverage the potential insurance claim covering [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T

administration in the VISION (SPLASH) regimen was determined as €1,073 (€1,215).

Conclusion. Radium-223 had lower per-patient costs compared to [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T for mCRPC treatment. Our findings provide hospitals and healthcare insurers with a detailed overview of the costs associated with these radiopharmaceutical treatment.

Introduction

Prostaatkanker is met jaarlijks meer dan 12.000 diagnoses de meest voorkomende vorm van kanker bij Nederlandse mannen (1). Gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) is een gevorderde vorm van prostaatkanker die niet meer reageert op zowel chirurgische als chemische castratie-behandelingen (2). In Nederland wordt zowel de radionucliden radium-223 als de apotheekbereiding [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T vergoed voor de behandeling van mCRPC (3,4), terwijl het commerciële product [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 op het moment van schrijven nog niet vergoed wordt in Nederland. Hoewel beide radionucliden de levens van patiënten met mCRPC aangetoond

verlengen (5,6), hebben ze door extensieve behandelingsprocedures (bijvoorbeeld, diagnostische scans en observatie) een substantiële impact op de kosten en het zorggebruik van ziekenhuizen. In de recentelijk gepubliceerde studie zijn per patiënt kosten van behandelregimes mCRPC in Nederlandse ziekenhuizen onderzocht (7). Hierbij werd gekeken naar radionucliden met een aangetoond levensverlengend effect die vergoed zijn in Nederland. In het huidige artikel presenteren we een Nederlandstalige samenvatting van belangrijkste bevindingen van de studie.

Methode

De studie beschrijft een kostenmodel om de directe medische kosten per patiënt voor radium-223 en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T in Nederland te berekenen vanuit het perspectief van de Nederlandse gezondheidszorg, gemaakt in Microsoft Excel 2016 (Redmond, WA, USA). Tabel 1 omvat de gebruikte behandelregimes van de radionucliden, gebaseerd op de klinische studies. Voorafgaand aan behandeling is rekening gehouden met benodigde scans en biomarker onderzoek (5,6,8). Tijdens de behandeling is rekening gehouden met eventuele aanvullende behandelingen, zoals

anti-emetica en botversterkende middelen (5,6). Daarnaast werd, volgens de Nederlandse behandelpraktijk, de injectie met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T opgevolgd door een observatieperiode van zes uur vanwege de blootstelling aan bèta-radiatie (6,9). Deze parameters zijn gebaseerd op gerandomiseerde klinische studies en, wanneer beschikbaar, de samenvatting van productkenmerken (SmPC) (5,6,8,10). De gehanteerde kosten voor zorggebruik zijn gemuteerd naar 2021, waarbij de prijzen in euro worden gepresenteerd, gebaseerd op de prijsindex van het Centraal Bureau voor de Statistiek (11). De dekking per radionuclide is bepaald aan de hand van zorgverzekeringsclaims op basis van DBC-codes. De kosten en DBC-codes zijn gepresenteerd in de originele publicatie (7). De impact op het ziekenhuisbudget is berekend aan

de hand van de gemiddelde dekking op basis van de DBC codes minus de totale kosten voor de behandeling. Er is momenteel geen passende DBC-code voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T beschikbaar. Daarom werd er een break-even waarde berekend voor een mogelijke DBC-code voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T, waarbij de kosten en dekking per patiënt gelijkwaardig zijn.

Resultaten

Tabel 2 presenteert de kosten en dekking per patiënt per toedieningsperiode voor de behandeling met radium-223 en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T. De radium-223 behandeling kost €30.905 en de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T behandeling kost €35.866 of €47.546, afhankelijk van het regime, berekend per patiënt per toedieningsperiode. De kosten voor de radium-223 behandeling worden

volledig vergoed door de dekking die een ziekenhuis ontvangt, terwijl een ziekenhuis respectievelijk €4.414 en €4.922 moet betalen voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T behandeling volgens het VISION en SPLASH regime. De break-even waarde voor de potentiële zorgverzekeringsclaim die de toediening van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T, gegeven volgens het VISION en SPLASH regime volledig dekt, is respectievelijk €1.073 of €1.215.

Discussie en conclusie

Het kostenmodel toont aan dat de behandeling met radium-223 voor mCRPC tot lagere kosten per patiënt leidt dan de behandeling met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T. Daarbij toont de studie aan dat het ontbreken van een passende DBC-code resulteert in verzekeringsclaims die de kosten van de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T-toediening niet

Tabel 1. Behandelingsregimes van radium-223 en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T

Treatment	Radium-223	¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T	
Trial (regime)	ALSYMPCA	VISION	SPLASH
Scans	CT- en botscan	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA PET/CT scan	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA PET/CT scan
Biomarker onderzoek	- Hematologisch onderzoek - PSA onderzoek - Alkaline fosfatase onderzoek	- Hematologisch onderzoek - PSA onderzoek	- Hematologisch onderzoek - PSA onderzoek
Toedieningsschema ^a	55 kBq/kg lichaamsgewicht; 6 injecties; intervallen van 4 weken	7.4GBq ; 5 injecties; intervallen van 6 weken	6.8 GBq; 4 injecties; intervallen van 8 weken
Observatie tijd	Geen observatie tijd	Zes uur per toediening	Zes uur per toediening
Additionele behandelingen	- Bisfosfonaten - Denosumab	- Bisfosfonaten - Denosumab - Anti-emetica	- Bisfosfonaten - Denosumab - Anti-emetica

Afkortingen: Bq: Becquerel, CT: computer tomografie, Ga: gallium, kg: kilogram, PET: position emissie tomografie, PSA: prostaat specifiek antigeen, PSMA: prostaat-specifiek membraan antigeen.

Tabel 2. Per-patiënt kosten en -dekking per toedieningsperiode voor radium-223 en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T

	Radium-223	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-I&T	
	ALSYMPCA regime	VISION regime	SPLASH regime
Medicatie	€26.796	€42.546	€31.008
Toediening	€1.559	€1.299	€1.039
Ziekenhuisopname	€393	€327	€262
Observatie	N.V.T.	€667	€534
Ondersteunende zorg	€926	€1.205	€1.237
Monitoring	€612	€510	€408
Beeldvorming	€619	€1.357	€1.342
Totale kosten	€30.905	€47.546	€35.866
Totale dekking	€34.806	€42.624	€31.452
Verschil	€3.901	-€4.922	-€4.414

Afkorting: ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T: Lutetium-177-gelabeld-prostaat-specifiek membraan antigeen.

dekken.

Doordat de studie alleen focust op radionucliden die worden vergoed in Nederland, wordt [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 niet meegenomen in de analyse. Deze keuze heeft als doelstelling om een juiste reflectie van huidige klinische praktijk te geven. Vanwege hetzelfde doel is de behandeling met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T gebaseerd op het SPLASH regime wél meegenomen in de analyse, ondanks dat de effectiviteit nog onbekend is (10).

Hoewel radium-223 en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T beide behandelingen zijn voor mCRPC, komen de indicaties niet exact overeen. Om die reden is meer onderzoek in de dagelijkse praktijk vereist om te bepalen welke behandeling geschikt is voor elke individuele patiënt.

Tenslotte dient de keuze voor de juiste behandeling voor mCRPC niet alleen gebaseerd te worden op de totale kosten, maar componenten als patiënt karakteristieken, de effectiviteit van de behandeling of de voorkeur van de patiënt moeten tevens worden meegenomen in de uiteindelijke

beslissing. Het gedetailleerde overzicht van de kosten gerelateerd aan radionuclide behandelingen is relevant voor de besluitvorming van zowel ziekenhuizen als zorgverzekeraars.

Sponsoring: Dit werk werd gefinancierd door Bayer Pharmaceuticals B.V. De financier verleende steun in de vorm van een betaling aan Asc Academics, waarvan S.W. Quist, J.H.J. Paulissen en R.D. Freriks medewerkers zijn. ♦

Referenties

1. IKNL Nederland. [Prostate cancer in the Netherlands] [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://iknl.nl/prostaatkanker-in-nederland>
2. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *Int J Clin Prac*. 2011;65:1180-92.
3. Z-Index Radium-223 (16225643).
4. Z-index 177Lu-PSMA-I&T (16995740). 2022.

5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2013;369:213-23.
6. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New Engl J Med*. 2021;385:1091-103.
7. Quist SW, Paulissen JHJ, Wyndaele DNJ, Nagarajah J, Freriks RD. Costs of Radium-223 and the pharmacy preparation 177 Lu-PSMA-I&T for metastatic castration-resistant prostate cancer in Dutch Hospitals. *J Med Econ*. 2023;26:366-75.
8. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics (SmPC) Radium-223.
9. NVNG NN, NVKF, NVS, ANVS. Blootstelling van derden bij therapie met 177Lu [Third party exposure in therapy with 177Lu] [Internet]. [cited

- 2022 Dec 1]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/therapeutische_doses_radionucliden/blootstelling_van_derden_bij_therapie_met_177lu.html#:~:text=Indien%20op%20basis%20van%20het,blijft%2C%20kan%20ontslag%20eerder%20plaatsvinden.
10. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH). [cited 2022 Oct 7]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647526>
11. Dutch statistics (CBS). Consumer price index [Internet]. [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/83131ned/table?fromstatweb>

⁸⁹Zr-radiopharmaceuticals to study whole-body distribution and response to antibody-based cancer immunotherapies



D. Giesen, PhD

Oktober 31, 2022

Universitair Medisch Centrum
Groningen (UMCG)

Promotors:

Prof. M. N. Lub-de Hooge, PhD

Prof. E. G. E. de Vries, MD, PhD

Immuuntherapie heeft de overleving van patiënten met vergevorderde stadia van diverse kankersoorten sterk verbeterd. Met zowel geregistreerde immuuncheckpoint-remmers als innovatieve immuuntherapeutische geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn, worden momenteel een groot aantal klinische trials verricht. Helaas responderen niet alle patiënten op immuuntherapie, terwijl zij wel risico lopen op het ontwikkelen van bijwerkingen. In de kliniek bestaat daarom de behoefte om meer kennis te hebben over de farmacokinetiek van nieuwe immuuntherapeutische geneesmiddelen en factoren die een rol kunnen spelen bij het ontwikkelen van een tumorrespons.

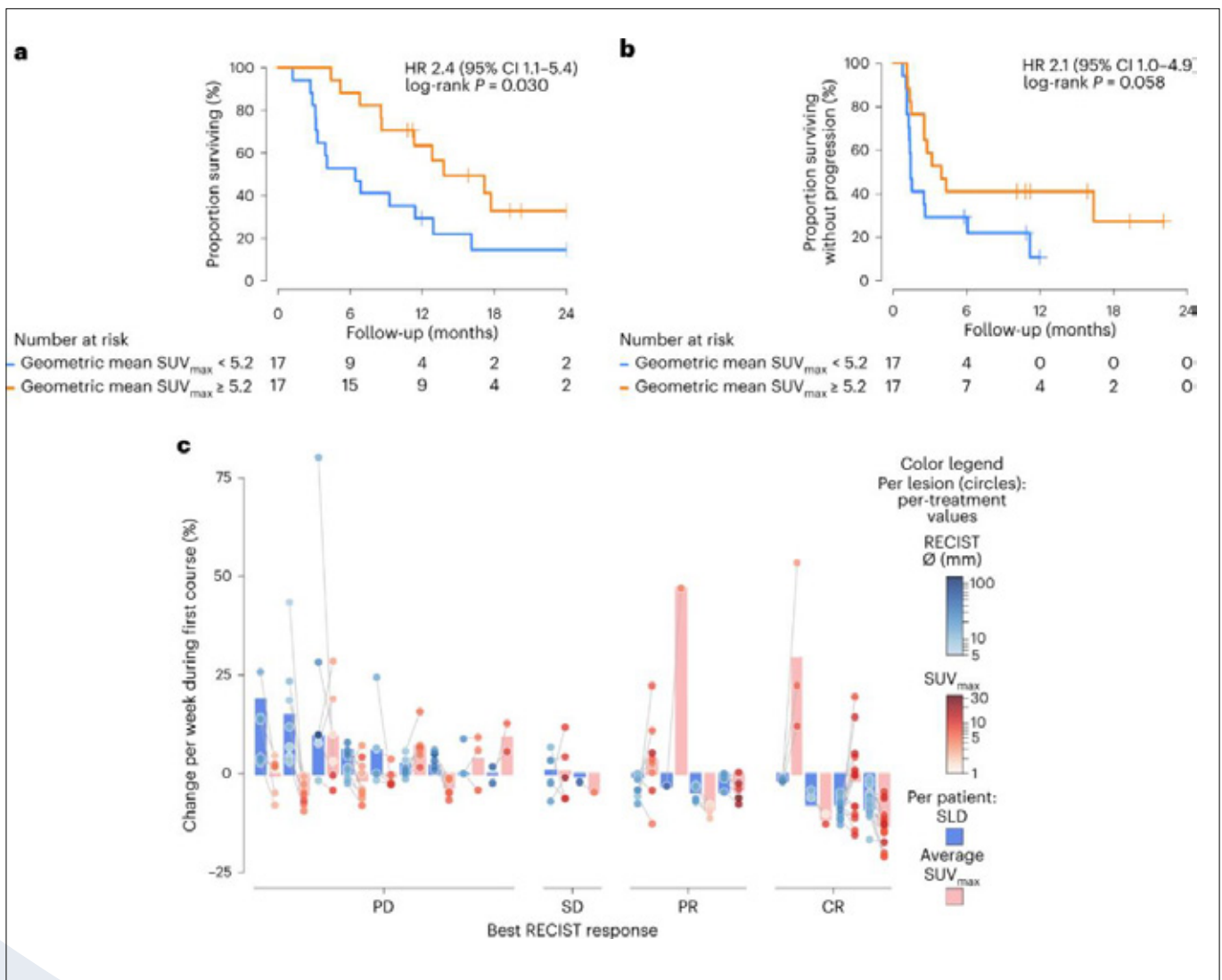
Het doel van de studies in dit proefschrift was tweeledig: Onderzoeken of moleculaire beeldvorming met PET kan ondersteunen bij 1) de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en 2) het optimaliseren van immuuntherapie. Door een immuuntherapeutisch geneesmiddel radioactief te labelen met een PET isotoop, zoals zirconium-89 (⁸⁹Zr), kunnen tumoropname en lichaamsverdeling niet-invasief in beeld worden gebracht en wordt mogelijk meer inzicht verkregen in de tumorrespons van patiënten na behandeling met immuuncheckpoint-remmers. In dit proefschrift beschrijven we de ontwikkeling, validatie en (pre)klinische evaluatie van een aantal ⁸⁹Zr-gelabelde antilichamen gericht tegen immuuncheckpoints of immuunreceptoren.

PET met anti-PD-1 immuuncheckpoint-remmer ⁸⁹Zr-pembrolizumab liet in gehumaniseerde muizen met humane A375M melanomen hoge opname zien in muizenweefsels die humane immuuncellen bevatten, waaronder de milt, lymfeklieren en beenmerg. Opname in de milt nam zeshonderd af na toedienen van een overmaat ongelabeld pembrolizumab, wat wijst op verzadiging van PD-1 receptoren en specifieke opname. Dit werd bevestigd met autoradiografie op ex vivo weefsel, waarbij het signaal in de milt werd geblokkeerd door ongelabeld pembrolizumab. Hetzelfde kon klinisch worden waargenomen: Op PET scans van patiënten met gemetastaseerd melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom was ⁸⁹Zr-pembrolizumab opname in de milt het hoogst en zagen we regelmatig

opname in de ring van Waldeyer, normale lymfeklieren en op locaties van inflammatie. ⁸⁹Zr-pembrolizumab tumoropname correleerde met zowel de tumorrespons op behandeling met PD-1 immuuncheckpoint-remmers als overleving van de patiënten. Deze studie laat zien dat PET beeldvorming met ⁸⁹Zr-pembrolizumab in patiënten met gemetastaseerd melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom veilig en haalbaar is en benadrukt wat de potentiële impact van deze benadering op de selectie van patiënten voor anti-PD-1 therapie kan zijn.

Naast patiëntselectie, zou ⁸⁹Zr-PET kunnen bijdragen aan inzicht in de tumoropname en lichaamsverdeling van immuuntherapeutische geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn. CX-072 Probody is een innovatief antilichaamconstruct dat is ontwikkeld om in de tumor micro-omgeving geactiveerd te worden door tumor-specifieke proteases, waarna binding aan het PD-L1 immuuncheckpoint mogelijk is. Dit leidt mogelijk tot een lager risico op PD-L1-gemedieerde toxiciteit in gezonde weefsels en organen – een belangrijke oorzaak van bijwerkingen bij anti-PD-L1 immuuntherapie. We hebben de conditionele activatie en lichaamsverdeling van CX-072 onderzocht door middel van PET met ⁸⁹Zr-gelabeld CX-072.

In immuun-gecompromitteerde muizen liet ⁸⁹Zr-CX-072 accumulatie zien in humane MDA-MB-231 triple-negatieve borsttumoren (TBNB). Tevens vonden we met ex vivo autoradiografie hoge ⁸⁹Zr-CX-072 opname in tumorgebieden met



Figuur 1. $^{89}ZED88082A$ tumoropname gerelateerd aan tumorrespons

a,b, Progressie-vrije overleving (progression-free survival; PFS) (a) en totale overleving (overall survival; OS) (b), ten opzichte van de geometrisch gemiddelde SUV_{max} op moment van inclusie (baseline) onder en boven de mediaan en met tweezijdige nominale P-waarden afgeleid van een log-rank test. **c**, Veranderingen in tumoropname en anatomische grootte op de PET-scan tijdens atezolizumab therapie, uitgedrukt als geschatte veranderingen per behandelingsweek om rekening te houden met variatie tussen patiënten in de timing van de PET scan/CT-responsevaluatie. Patiënten ($n = 19$) worden weergegeven door twee balken (blauw en roze) en gegroepeerd op basis van de beste algehele behandelingsrespons. Blauwe balken: Verandering in totaal aantal doellaesies volgens RECIST tussen de PET scan voorafgaand aan behandeling en op moment van eerste responsevaluatie. Roze balken: Gemiddelde verandering in SUV_{max} . Punten geven individuele laesies ($n = 111$) weer. Individuele laesie-datapunten voor tumorgrootte (blauw) en tumoropname (rood) zijn verbonden door grijze lijnen. Blauwe stippen: Blauwheid van de laesie geeft de RECIST-diameter voorafgaand aan behandeling weer; De locatie van punten geeft verandering in tumorgrootte weer ten opzichte van baseline. Rode stippen: Roodheid van de laesie geeft SUV_{max} voorafgaand aan behandeling weer; Locatie van de punten geeft de verandering in SUV_{max} weer (1).

veel PD-L1 expressie. Geactiveerd ^{89}Zr -CX-072 werd met Western Blot in 5,3 keer hogere concentraties in deze tumoren gedetecteerd dan in de milt. ^{89}Zr -CX-072 opname in milt, lymfeklieren en beenmerg van immuun-competente muizen, geïnoculeerd met MC38 coloncarcinoom, was bovendien beperkt in vergelijking met ^{89}Zr -gelabeld anti-PD-L1 antilichaam dat geen activatie vereist om te kunnen binden.

^{89}Zr -CX-072 PET in patiënten liet opname in verschillende soorten solide tumoren zien. ^{89}Zr -CX-072 opname in de milt bleek lager te zijn dan in een eerdere studie geobserveerd voor het anti-PD-L1 antilichaam ^{89}Zr -atezolizumab. Bovendien werd op PET scans van een beperkt aantal patiënten ^{89}Zr -CX-072 opname gezien in normale lymfeklieren en de ring van Waldeyer. In plasma- en serummonsters werd ^{89}Zr -CX-072 hoofdzakelijk in inactieve (intacte) vorm teruggevonden. Resultaten uit zowel prekliniek als patiënten ondersteunen dus de hypothese dat CX-072 accumuleert in PD-L1-expresserende tumoren, echter is validatie in een grotere groep patiënten nodig om te kunnen beoordelen wat de impact van het Probody concept op PD-L1-gemedieerde opname in gezonde weefsels en organen is.

^{89}Zr -PET kan ook worden ingezet om het effect van de verschillende bindingsarmen van een bispecifiek antilichaam op de distributie naar tumoren en immuunweefsels te bestuderen. Het bispecifieke ERY974

antilichaam kan gelijktijdig binden aan CD3 op T-cellen en glypican 3 (GPC3) op tumorcellen, met als doel om de antitumor immuunrespons te stimuleren. In muizen geïnoculeerd met humane CD34⁺ hematopoietische stamcellen vonden we met PET een ~3,5 keer hogere ^{89}Zr -ERY974 tumoropname dan in immuun-deficiënte muizen. Tevens zagen we hoge ^{89}Zr -ERY074 opname in de milt en lymfeklieren van deze gehumaniseerde muizen en toonden we met ex vivo autoradiografie een preferentiële distributie van ^{89}Zr -ERY974 naar tumorgebieden met CD3⁺ T-cellen aan. Dit suggereert dat ^{89}Zr -ERY974 tumoropname afhankelijk is van de aanwezigheid van deze humane immuuncellen.

De tumor-specifieke immuunrespons na blokkade van een immuuncheckpoint laat zich onder andere kenmerken door de distributie van CD8⁺ T-cellen via lymfeklieren naar de tumor. Hiertoe hebben we met behulp van het eenarmige anti-CD8 antilichaam ^{89}Zr -ZED88082A de distributie van CD8⁺ T-cellen voorafgaand en tijdens immuuncheckpoint-blokkade in patiënten met solide tumoren onderzocht. Binnen 1 uur na ^{89}Zr -ZED88082A injectie werd op de PET scans opname in de milt waargenomen. Op dag 2 was er opname in alle normale lymfoïde weefsels en in tumorlaesies zichtbaar. Daarbij was ^{89}Zr -ZED88082A opname hoger in dMMR-deficiënte tumoren en in laesies met stromaal en geïnflammeerde fenotypen. Tevens toonden we met autoradiografie een correlatie aan tussen ^{89}Zr -ZED88082A

distributie en CD8 expressie in tumorbiopten. Voorafgaand aan therapie bleek ^{89}Zr -ZED88082A tumoropname voorspellend te zijn voor overleving van de patiënten (figuur 1). Na twee cycli atezolizumab was met PET geen verandering in totale ^{89}Zr -ZED88082A tumoropname te zien, waarbij individuele laesies heterogene opname lieten zien, onafhankelijk van tumorrespons. Deze studie suggereert dat er grote heterogeniteit bestaat in de aanwezigheid van CD8⁺ T cellen tijdens behandeling met anti-PD-L1 therapie.

De resultaten uit dit proefschrift zetten uiteen hoe PET met ^{89}Zr -radiofarmaca inzicht kan geven in de farmacokinetiek van verschillende immuuntherapeutische antilichamen die nog in (klinische) ontwikkeling zijn of reeds zijn geregistreerd voor patiënten met bepaalde vormen van kanker. Tevens laten we zien dat een tumorrespons op behandeling met immuuncheckpoint-remmers zich mogelijk laat voorspellen door tumoropname op de ^{89}Zr -PET scan. In de toekomst zou deze strategie de selectie van patiënten die potentieel baat hebben bij behandeling met immuuntherapie, en daarmee klinische besluitvorming, kunnen ondersteunen. ♦

Referentie

1. Kist de Ruijter, L., van de Donk, P.P., Hooiveld-Noeken, J.S. et al. Whole-body CD8⁺ T cell visualization before and during cancer immunotherapy: A phase 1/2 trial. Nat Med 28,2601-10(2022)

Radiomics in [^{18}F]FDG PET/CT: a leap in the dark?



W. Noortman

May 10, 2023

University of Twente, Enschede

Promotors:

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

Prof. C.H. Slump, PhD

Copromotors:

F.H.P. van Velden, PhD

D. Vriens, MD, PhD

Medical images are believed to contain much more information about the biology of the tissue hidden in the myriad of voxels of both lesions and healthy tissue than can be assessed visually or using traditional quantitative measures. Quantification of heterogeneity and other tissue characteristics is studied in the field of radiomics. Radiomics is a form of medical image processing that aims to find stable and clinically relevant image-derived biomarkers for lesion characterisation, prognostic stratification, and response prediction, thereby contributing to precision medicine. Radiomics consists of the conversion of (parts of) medical

images into a high-dimensional set of quantitative features and the subsequent mining of this dataset for potential information useful for the quantification or monitoring of tumour or disease characteristics in clinical practice. The field of radiomics can be divided into two areas: handcrafted radiomics and deep learning radiomics (figure 1). In handcrafted radiomics, large numbers of mathematically predefined intensity, shape, and texture features are extracted from a volume of interest and machine learning algorithms are used for feature selection and outcome modelling. Deep learning radiomics employs algorithms that both learn features from raw data and perform modelling, thus without a predefined definition of features.

The possibilities of radiomics seem endless, but, as with the introduction of any new technology, challenges are faced before its added clinical value can be assessed and the new technology can be applied (safely and routinely) into the clinic. Currently, the main challenges of radiomics are limited standardisation in the different steps of the radiomic pipeline and a lack of external validation, hampering its clinical translation. The general aim of this thesis is to provide a deeper understanding of the methodological aspects of handcrafted radiomics in [^{18}F]FDG PET/CT, eventually aiming to bridge the translational gap towards clinical readiness. A specific focus is placed on the robust analysis of small datasets, which is an inherent aspect of nuclear medicine.

Radiomic feature extraction

First, we explored methodological considerations of radiomic feature

extraction. Central necrosis can be detected on [^{18}F]FDG PET as an often central region with little to no tracer uptake. Isocontour-based delineation methods inherently exclude central necrosis, but in some studies, subvolumes with central necrosis were added manually to the volume of interest. We assessed the effect of central necrosis on radiomic analysis in patients with non-small cell lung carcinomas and pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs). Volumes of interest were delineated using an isocontour method and, subsequently, volumes of central necrosis were manually added. At least 65% of the radiomic features showed significant differences between delineation methods with and without central necrosis. In the PPGL cohort, performances of the radiomic models to predict the noradrenergic biochemical profile were assessed for both delineation methods, but these were not significantly different. It was recommended that radiomic studies should report whether or not central necrosis was included during delineation.

Then, potential additional information in the temporal domain of dynamic PET scans was explored, as temporal changes in tracer uptake might reveal new aspects of tumour biology. Novel dynamic grey level cooccurrence matrix (GLCM) features were developed to assess if voxel values change from one time frame to the next. Five dynamic GLCM features showed a negligible to moderate correlation with any static feature, suggesting additional information. The clinical benefit of dynamic features should be assessed in larger cohorts, but dynamic features might play a role in total body PET

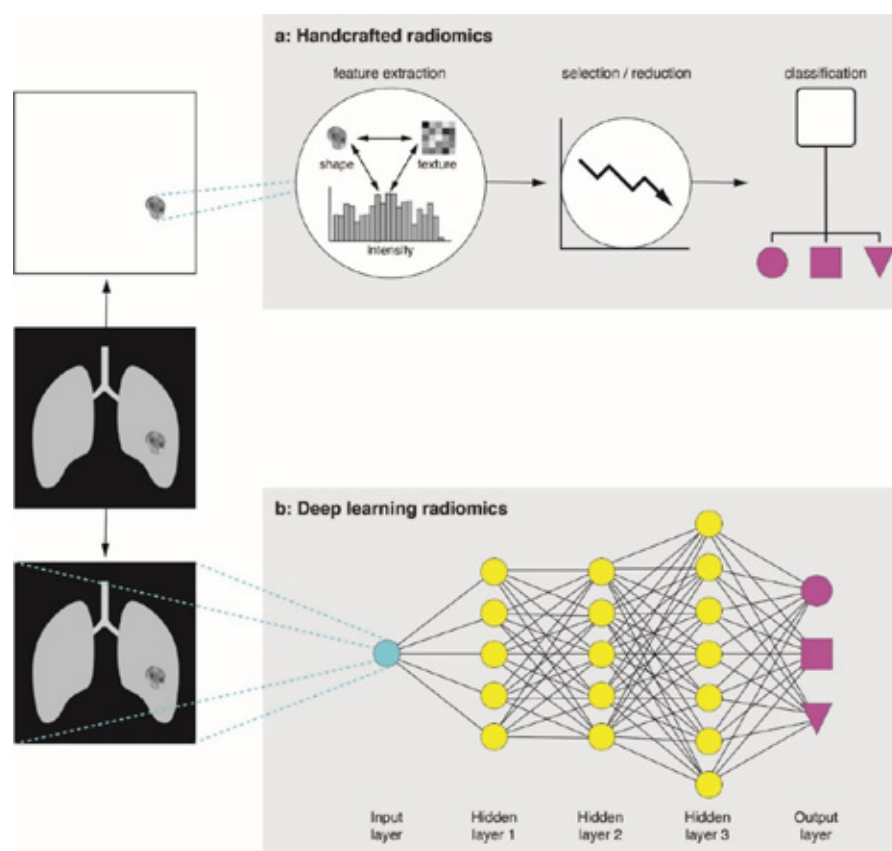
or dynamic contrast-enhanced CT or magnetic resonance imaging.

Clinical datasets

Next, radiomic analysis was performed in four clinical datasets. First, the potential utility of [^{18}F]FDG PET/CT radiomics supplementary to clinical characteristics and the SUV_{max} was investigated for the identification of the genetic cluster in 40 PPGLs. The PET radiomic model performed best, but a simplified model with only SUV_{max} performed almost similarly (multiclass AUCs in the test set of 0.88 and 0.85, respectively). Therefore, a model with SUV_{max} alone might be preferred clinically, weighing model performances against the laborious radiomic analysis.

In addition, a clinicoradiomic model based on [^{18}F]FDG PET radiomic features and clinical characteristics was built to predict overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with neoadjuvant afatinib. In a clinicoradiomic model, a clinical model, a radiomic model, and a model that combines both (clinicoradiomic) are compared. Radiomic analysis of two relatively small but independent multicentre clinical studies of 20 and 34 patients was performed, where each cohort served once as training and once as an external validation set. The clinicoradiomic performed best with validation concordance-indices of 0.71 and 0.82, respectively. Although assessed in two small cohorts, [^{18}F]FDG PET radiomics seemed promising for the prediction of overall survival in HNSCC.

Another [^{18}F]FDG PET clinicoradiomic model was created to identify peritoneal and distant metastases in 206 patients with locally advanced gastric cancer. Neither of the models could identify metastases with AUCs of 0.59, 0.51, and 0.56, for the clinical, radiomic, and clinicoradiomic model,



Figuur 1. Handcrafted and deep learning radiomic pipeline. A: In the handcrafted pipeline predefined features are extracted from a manually or (semi)automatically defined volume of interest (VOI). Feature selection or dimension reduction is performed and these features are consecutively introduced in a statistical or machine learning model. B: Deep learning radiomics does not require VOI delineation, but processes the images in their raw form. The deep learning architecture consists of several hidden layers including convolutional and pooling layers, that extract increasingly complex features and perform feature selection and classification.

respectively. Subgroup analysis of intestinal and mixed-type tumours resulted in poor AUCs of 0.67 and 0.60 for the clinical and radiomic model, and a moderate AUC of 0.71 in the clinicoradiomic model. However, this slight improvement in model performance does not outweigh the laborious radiomic analysis. Therefore, [^{18}F]FDG PET-based radiomics showed no added value compared to clinical characteristics in the analyses of the complete dataset, nor in the

subgroup analyses of intestinal and diffuse type tumours.

Lastly, radiomic analysis was performed on 84 [^{18}F]FDG-positive nodules of the EFFECTS trial, a randomised controlled multicentre trial on the efficacy of [^{18}F]FDG PET/CT in thyroid nodules with indeterminate cytology, with the goal to improve the preoperative differentiation of indeterminate thyroid nodules. With an AUC of 0.45, [^{18}F]FDG PET/CT radiomics did

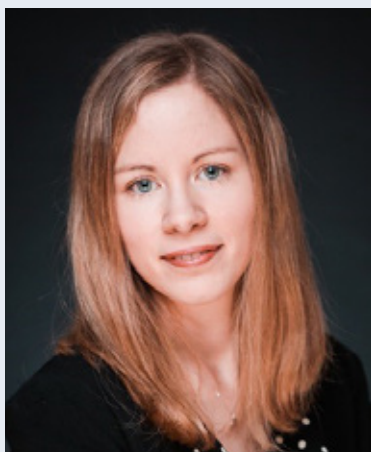
not contribute to the preoperative differentiation of [^{18}F]FDG-positive nodules.

Conclusion

In conclusion, this thesis contributes to a deeper understanding of the methodological aspects of handcrafted radiomics in [^{18}F]FDG PET/CT, specifically in small datasets. However, most radiomic papers present proof-of-concept studies and clinical implementation is still far away. At some point in the future, radiomic biomarkers may be

used in clinical practice, but at the moment we should acknowledge the limitations of the field and try to overcome these. Only then, we will be able to cross the translational gap towards clinical readiness. Future research should focus on standardisation of feature selection, model building, and ideally a tool that implements most or all of these aspects. In such a way, radiomics may redeem the promise of bringing forth imaging biomarkers that contribute to precision medicine. ♦

^{89}Zr -immuno-PET in translational development of biopharmaceuticals



M. Chomet, PharmD, PhD

June 13, 2023

Amsterdam University Medical Center

Promotors:

D.J. Vugts, PhD

Prof. G.A.M.S. van Dongen, PhD

Copromotor:

W. Beaino, PhD

Position of immuno-PET in the development of biopharmaceuticals

Biologicals gained attention over the past decades thanks to their therapeutic success especially in oncology. In the EU vision of personalised treatment, the right treatment should be provided to the right patient and at the right dose and at the right time to increase chances of successful therapy, reduce toxicity and ultimately increase cost-effectiveness. The molecular imaging technique Positron Emission

Tomography (PET) with zirconium-89 is highly attractive thanks to ^{89}Zr half-life (78.41h) matching the biological half-life of monoclonal antibodies (mAbs). This thesis provides an overview of ^{89}Zr -immuno-PET imaging using current and emerging radiolabeling tools and preclinical imaging to facilitate translation to the clinic of new antibody constructs. By improving the radiochemistry toolbox and better understanding quantification using preclinical PET cameras, new opportunities can be translated in the clinic. On top of providing insights on the position of ^{89}Zr -immuno-PET imaging in the context of biopharmaceuticals development, this thesis gives an overview of current radiolabeling methods with ^{89}Zr , ^{64}Cu and ^{68}Ga , but also less common radiometals: ^{52}Mn , ^{86}Y , ^{66}Ga , ^{44}Sc , and ^{18}F as in [^{18}F]AIF. Chelator-radionuclide pairs and radiolabeling conditions are discussed along with recent preclinical and clinical trends. Even though multiple novel chelators have been developed and seem promising *in vitro*, thus far many failed to outperform well-known conventional chelators such as DFO, DOTA and NOTA which are still the most widely used chelators in the clinic.

Evaluation of new types of biopharmaceuticals with ^{89}Zr -immuno-PET

Probody® therapeutics are new types of constructs which possess antigen binding domains masked by a peptide cap only converted to active antigen binding antibodies in the tumor environment by removal of the caps by tumor-associated proteases, locally overexpressed. Probodies aim

at widening the therapeutic window while Probody drug conjugates (PDCs) aim at delivering selectively their payload to tumors via widely expressed antigens, such as CD166. CX-2009, a PDC with a toxic DM4 payload attached was evaluated by performing ^{89}Zr -immuno-PET and biodistribution studies in CD166-positive lung cancer mouse model in comparison with its Probody (CX-191), unmasked antibody drug conjugate (CX-1031), and parental mAb derivatives (CX-090). Tumor uptake was similar for all constructs 72h p.i. with a highest uptake of 21.8 ± 2.3 ([^{89}Zr]Zr-CX-2009), 21.8 ± 5.0 ([^{89}Zr]Zr-CX-191), 18.7 ± 2.5 ([^{89}Zr]Zr-CX-1031) and 20.8 ± 0.9 %ID/g ([^{89}Zr]Zr-CX-090) at 110 μg injected, demonstrating that enzymatic activation inside the tumor was not a limiting factor for tumor uptake and justifying the clinical evaluation of Probody® therapeutics.

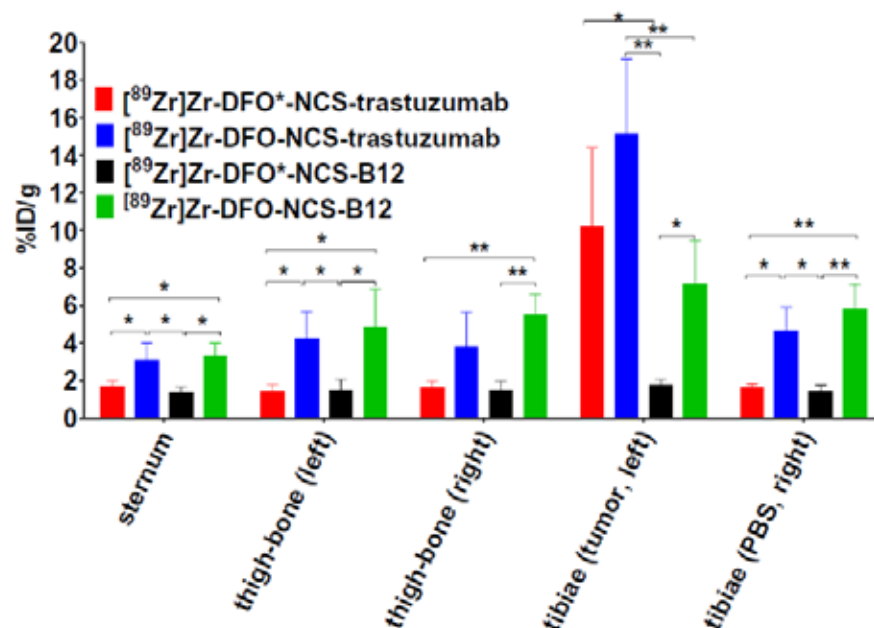
Improvement of the radiochemistry tool box for Zirconium-89

The novel octadentate chelator DFO* was studied in depth *in vitro* and *in vivo* in comparison with desferrioxamine (DFO), current standard for ^{89}Zr -immuno-PET, DFOSq, also reported as potential successor of DFO and DFO*Sq included to evaluate the extra hydroxamate or squaramide group contribution to ^{89}Zr complexation. DFO* is an octadentate chelator and showed in an earlier study superior stability over DFO, resulting in a significantly reduced bone uptake. [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-trastuzumab and [^{89}Zr]Zr-DFO*Sq-trastuzumab showed excellent stability *in vitro*,

at 37 °C in serum for seven days and under chelator challenging conditions for 24h, superior to their [^{89}Zr]Zr-DFO counterparts. In breast cancer xenograft mice, DFO* derivatives were more stable than DFO derivatives especially in bones. DFOSq did not outperform the DFO derivative, suggesting that the Squaramide is not improving *in vivo* stability. Cetuximab, directed against the Epidermal-Growth-Factor-Receptor was used in xenograft mice and again DFO* was superior over DFO regarding bone uptake. In an intratibial bone metastasis model, [^{89}Zr]Zr-DFO*-trastuzumab, [^{89}Zr]Zr-DFO-trastuzumab, [^{89}Zr]Zr-DFO*-B12 and [^{89}Zr]Zr-DFO-B12 (a non-targeting control mAb) were evaluated and the DFO*-conjugate appeared superior over the DFO-conjugate with a tumour-specific signal in bone tumors. At 144 h p.i., [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-trastuzumab and the non-binding control [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-B12 demonstrated low and comparable uptake in tibiae without tumor involvement (1.6 ± 0.2 and 1.5 ± 0.3 %ID/g, respectively) while [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-trastuzumab and [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-B12, showed an elevated uptake (4.7 ± 1.3 and 5.7 ± 1.4 %ID/g, respectively) (figure 1 and 2). Overall, the studies confirmed DFO* to be the candidate for the future of ^{89}Zr -immuno-PET applications.

Reliable preclinical quantification

Finally, this thesis provides in-depth comparison between PET imaging and *ex vivo* biodistribution quantification to evaluate the potential of preclinical PET imaging as a reliable quantification method that could make *ex vivo* biodistribution superfluous. Phantom studies with a NanoScan PET/CT and PET/MR were performed with the most used PET radionuclides (^{11}C , ^{68}Ga , ^{18}F and ^{89}Zr). The cameras performed similarly: the highest

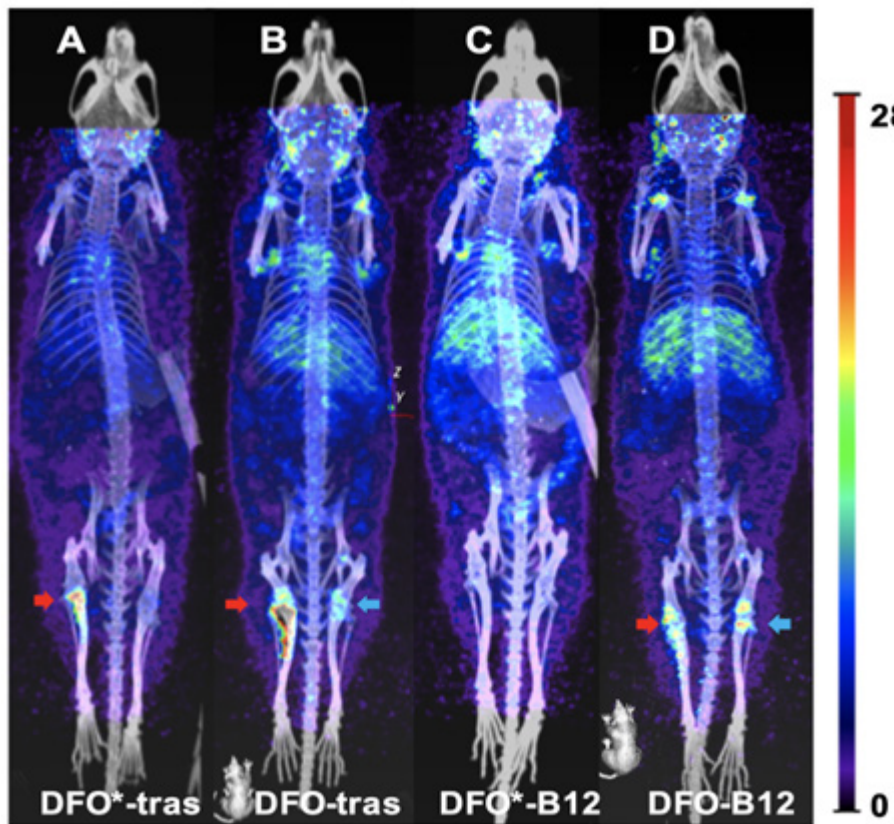


Figuur 1. Biodistribution of [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-trastuzumab, [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-trastuzumab, [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-B12, and [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-B12 in collected bones 144 h p.i. of 100 μg per construct. Uptake expressed as %ID/g (Mean $\pm$ SD, $n=5-6$ animals per group). Significant differences between the four constructs are marked with asterisks (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

recovery coefficient in the 5 mm rod was obtained with ^{18}F (80%), followed by 76-77% for ^{11}C and ^{89}Zr and finally ^{68}Ga (54%). Both scanners were evaluated after injection of [^{18}F]FDG and [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-trastuzumab in breast cancer tumor bearing mice and performed equally well regarding tumor quantification with average PET/*ex vivo* ratios of 0.8-0.9 with PET-assessed uptake consistently lower than *ex vivo* values with biases comparable for both cameras and ^{18}F - and ^{89}Zr -labelled tracers. In the brain, [^{18}F]FDG-PET/*ex vivo* ratios were excellent (1.07 ± 0.03 and 1.03 ± 0.10 for the PET/CT and PET/MR, respectively) suggesting that brain is suitable for quantitative imaging of ^{18}F -tracers but not for ^{89}Zr -radiolabeled-mAbs, probably due to poor brain penetration of ^{89}Zr -labeled mAbs and lack of specific targeting. In kidney and liver more disparities were observed. Preclinical

cameras and *ex vivo* biodistribution quantification, requires fully described standardised protocols for reliability, reproducibility and inter-study comparisons.

Altogether, this research offers a state-of-the-art overview on promising developments regarding ^{89}Zr -immuno-PET imaging. It provides new insights on preclinical studies including quantification with preclinical scanners and new tools for radiolabeling biologicals confirming ^{89}Zr -immuno-PET imaging potential to evaluate new constructs. *In vitro* and *in vivo* superiority of the new chelator DFO* over the current gold standard for clinical ^{89}Zr -immuno-PET, DFO, was confirmed in various models and has resolved past issues regarding bone uptake. DFO* is thus considered as the successor of DFO for clinical applications. ♦



Figuur 2. PET images of mice injected with 110 μg of either [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-trastuzumab (a), [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-trastuzumab (b), [^{89}Zr]Zr-DFO*-NCS-B12 (c), or [^{89}Zr]Zr-DFO-NCS-B12 (d) and scanned 144h p.i. All mice had received an intratibial injection of HER2 expressing BT-474 cells in the left leg and PBS in the right leg. Images are presented as Maximum Intensity Projections (MIP). Uptake in affected tibiae is indicated with red arrows and uptake in contralateral tibiae with blue arrows

Wetenschappelijke vergadering NVNG: Veiligheid voor alles

16 juni 2023

Ochtendprogramma

De wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst van de NVNG werd op 16 juni 2023 in Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn gehouden met als thema "Veiligheid voor alles". Na een welkomstwoord van de voorzitter van de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen (CWO) drs. Emilia Owers startte de eerste ochtendsessie van het door de CWO samengestelde programma onder voorzitterschap van drs. Emilia Owers en drs. Tineke van de Weijer met een presentatie van nucleair geneeskundige dr. Marcel Janssen (Radboud UMC, Nijmegen) betreffende "[¹¹⁷Lu]Lu-PSMA I&T vs [¹¹⁷Lu]Lu-PSMA-617". Vervolgens behandelde nucleair geneeskundige drs. Emilia Owers (NKI-AvL, Amsterdam) het onderwerp "[¹¹⁷Lu]Lu-PSMA dosimetry". De laatste spreker van de eerste ochtendsessie was nucleair apotheker dr. Nanno Schreuder (GE HealthCare Radiofarmaca Apotheek Zwolle) met als presentatie "Bijwerkingen van diagnostische radiofarmaca, wat kunnen we leren van de patiënt?".

De tweede ochtendsessie, met dr. Marcel Janssen en dr. ir. Anke de Vries als voorzitters, startte met de presentatie "Inspectie ANVS op afdelingen nucleaire geneeskunde" door klinisch fysicus dr. ir. Bart Vermolen (Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede). Vervolgens werd het onderwerp "[¹¹⁷Lu]Lu-PSMA - stralingsveiligheid" behandeld door klinisch fysicus dr. Pepijn Horssen (Meander Medisch Centrum, Amersfoort).



Sprekers van de eerste ochtendsessie: Marcel Janssen, Emilia Owers en Nanno Schreuder



Sprekers van de tweede ochtendsessie: Pepijn Horssen en Bart Vermolen

Aansluitend op het ochtendprogramma werd een algemene ledenvergadering van de NVNG gehouden.

Middagprogramma

In aansluiting op de presentatie "Huidige ontwikkelingen PALLAS en FIELD-LAB" door dr. Karlijn van der Schilden (NRG/PALLAS) volgden de vrije inzendingen.

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

First Experience with [^{195m}Pt] Cisplatin Imaging in Lung Cancer Patients

D.S. Hoogenkamp¹; E.A. Aalbersberg¹; K. van der Schilden²; N.H. Hendrikse³; M.P.J. Mooijer³; U. Funke³; A.D. Windhorst³; B.J. de Wit-van der Veen¹; W.V. Vogel¹

¹The Netherlands Cancer Institute (NKI-AVL) Amsterdam, ²Amsterdam UMC (location Vumc), ³The Nuclear Research & Consultancy Group (NRG) Petten

Aim/Introduction

Platinum-based chemotherapeutics are known to show heterogeneous responses and the development of nephrotoxicity is not uncommon. So, patient selection before therapy could aid in increasing effectiveness and decreasing toxicity. Radiolabeled [^{195m}Pt]Cisplatin is hypothesized to provide useful in vivo information on its distribution and aid in this process of patient selection. This imaging study evaluates the absorbed dose of [^{195m}Pt]Cisplatin SPECT/CT in lung cancer patients.

Materials and Methods

Five patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) who will receive 25

fractions radiotherapy with concurrent low-dose cisplatin were included. Patients received a single dose of 100 MBq [^{195m}Pt]Cisplatin in their second or third week of treatment. For the synthesis of [^{195m}Pt]Cisplatin a known procedure was modified (1). ^{195m}Pt was supplied by the Nuclear Research & Consultancy Group (Petten, Netherlands) and produced under GMP at the Amsterdam UMC (location Vumc, Netherlands) with a radiochemical purity of ≥95% at a radioactivity concentration of 11.1 ± 4.9 MBq/ml. Up to six SPECT/CTs (Intevo Bold Siemens, Germany) were acquired between 1 and 168 hours after injection. Time-activity curves were generated by mono-exponential fitting of organ specific activities acquired using automated full organ segmentations in 3DSlicer (TotalSegmentator). S-values for ^{195m}Pt were obtained from IDAC-Dose 2.1.

Results

Tracer elimination depended on renal clearance and bladder voiding, with a half-life of 32 ± 18 hours. Blood clearance was relatively slow, with T_{50%} at 29.6 ± 15 hours. The liver received the highest [^{195m}Pt]Cisplatin amounts; 7.6% ± 1.1% of the total administered [^{195m}Pt]Cisplatin at T = 1.5 hours. Also, highest absorbed radiation dose was found in the liver (62.6 mGy ± 11.1 mGy), followed by bladder wall (48.5 mGy ± 22.5) and kidneys (42.3 mGy ± 9.6 mGy). Patients received a mean effective dose of 15.6 ± 2.5 mSv per 100 MBq [^{195m}Pt]Cisplatin. Effective dose estimates were highly influenced by estimates of the bladder dose.

Conclusion

[^{195m}Pt]Cisplatin as a diagnostic tool is safe to use in patients with NSCLC, with a mean effective dose of 15.6 ± 2.5 mSv (0.16 ± 0.025 mSv/MBq). In following studies, tumour accumulation and imaging quality will be further assessed.

References

1. J.D. Hoeschele, T.A. Butler, J.A. Roberts, C.E. Guyer. Analysis and refinement of the microscale synthesis of the ^{195m}Pt-labeled antitumour drug, cis-Dichlorodiammineplatinum(II), cis-DDP. *Radiochimica Acta* (1982), 31, 27-36

Prognostic model based on ¹⁸F-FDG PET radiomics features and correlation of radiomics parameters with the serum biomarker TARC in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma

J. Driessen¹; G.J.C. Zwezerijnen²; M.J. Kersten¹; L. Visser³; A. van den Berg³; S. H. Tonino¹; W. J. Plattel⁴; A. Diepstra⁵; J. M. Zijlstra⁶; R. Boellaard²

¹Department of Haematology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, LYMMCARE, ²Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam³, Department of Pathology and Medical Biology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, ⁴Department of Haematology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, ⁵Department of Pathology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, ⁶Department of Haematology, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam

Part of this research in n=65 patients has been published: Driessen J, et al. *Leukemia*, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01717-8.

Introduction

Classical Hodgkin lymphoma (cHL) mainly affects young adults and generally has a favourable outcome.

However, patients who relapse or are primarily refractory (R/R) to chemotherapy receive intensified salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation with cure rates of only 50-60%. Investigating prognostic factors for patients with R/R cHL is essential to optimize risk-adapted treatment strategies. We investigated the prognostic value of several quantitative PET features and assessed their correlation with the serum biomarker Thymus and Activation Regulated Chemokine (TARC), that is secreted by Hodgkin-Reed Sternberg (HRS)-cells.

Methods

We built a prognostic model on baseline quantitative ^{18}F -FDG PET radiomics features and clinical characteristics to predict freedom from progression (FFP) in R/R cHL patients. Metabolic tumour volume (MTV) and several novel radiomics dissemination features representing inter-lesion differences in distance, volume and standard uptake value (SUV) were extracted at patient level from the baseline PET. Logistic regression was applied to develop and train the model on a total of 111 patients from two clinical trials (NCT02280993 and NCT00255723) and validated on an independent external cohort of 68 patients (NCT01508312). In a subset of patients ($n=56$) we performed immunohistochemical (IHC) staining for TARC by HRS-cells on lymph node biopsies at baseline and we measured soluble (s)TARC in serum at several time points.

Results

The prognostic radiomics model consists of a selection of three PET features (MTV, Spread in distance and tumour-to-liver-ratio of SUV_{mean} ($\text{TLR}_{\text{SUV}_{\text{mean}}}$)) and two clinical features (R/R status and B symptoms) and yielded a high AUC of 0.822 and 0.758 in the training (cross-validated) and validation cohort, respectively.

We identified a subset of high-risk patients with inferior FFP outcomes who showed a 3-year FFP of 41.3% versus 88.4% for patients in the low-risk group in the training cohort ($p<0.0001$), and 33.3% versus 76.8% in the validation cohort ($p=0.003$), respectively. Baseline MTV and $\text{TLR}_{\text{SUV}_{\text{peak}}}$ showed significant correlations with baseline sTARC ($R=0.54$; $p<0.001$, and $R=0.40$; $p=0.002$, respectively). After one cycle of chemotherapy, patients with absolute sTARC levels $<500\text{pg/mL}$ had a significantly lower risk of progression. Combining baseline $\text{TLR}_{\text{SUV}_{\text{mean}}}$ and serum TARC after one chemotherapy cycle significantly increased the prognostic value of both independent parameters.

Conclusion

We developed a prognostic model combining radiomics and clinical features that calculates a risk profile for individual patients which can be applied to develop risk-stratified treatment strategies in R/R cHL. In addition, we established the prognostic value of sTARC and its

correlation with quantitative PET parameters.

Cardiac one-stop-shop: Performance of a Rapid Diagnostic Outpatient Clinic using Rubidium-82 PET-CT Imaging

J.J. Boer¹; M. Ros¹; P. Bot²

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Cardiology, Spaarne Gasthuis, Haarlem

Introduction

Atherosclerotic vascular disease is a major cause of death worldwide, and in the Netherlands, coronary heart disease affects a large number of people. To speed up the diagnosis of myocardial ischemia due to severe atherosclerotic narrowing of coronary arteries, a rapid diagnostic outpatient clinic was introduced that utilizes myocardial perfusion PET-CT imaging (^{82}Rb PET-CT). The aim of this clinic is to analyse patients within a week and all appointments on the department



Sprekers eerste middagsessie: (vlnr) Julia Driessen, Denise Hoogenkamp en Karlijn van der Schilden.

of cardiology and nuclear medicine take place on the same day. The study aims to determine whether the use of the rapid diagnostic outpatient clinic results in shorter throughput times, thus decreasing the risk for patients with severe coronary artery disease without compromising efficiency and healthcare costs.

Methods

The study was conducted by retrospectively comparing the throughput times between the rapid diagnostic outpatient clinic and the traditional outpatient clinic. The date of referral and the date of the follow-up appointment after the examination for all patients referred for examination at the rapid diagnostic outpatient clinic were recorded, as well as the number of patients who actually underwent an examination. The Duke score was calculated, and a pre-test likelihood of >15% indicated the need for additional testing according to the guideline of the European Society of Cardiology (ESC). The study's main outcome was the potential reduction in days of the diagnostic process through the use of the rapid diagnostic outpatient clinic compared to the control group.

Results

In total, 152 patients were analysed, and the results showed that the throughput times in the rapid diagnostic outpatient clinic were on average 9 days compared to 68 days in the control group. Ischemia was found in 25% of patients in the rapid diagnostic outpatient clinic and 10% of controls. Six percent of patients dropped out of the rapid diagnostic outpatient clinic because the indication was rejected by the cardiologist, and 8% of patients in the rapid diagnostic outpatient clinic had a pre-test likelihood of below 15%. Examinations with a Duke score below 15% or with non-

specific symptoms were considered not useful and deemed as over diagnosis.

Conclusion

The study concludes that the implementation of a rapid diagnostic outpatient clinic utilizing ^{82}Rb PET-CT imaging has the potential to dramatically expedite the diagnosis of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease with an average reduction of 59 days. The rapid diagnostic outpatient clinic was more effective in selecting patients with ischemia, where 25% of patients had ischemia compared to 10% in the control group. Dropout rates and overdiagnosis occurred in 14% of cases. These findings suggest that the rapid diagnostic outpatient clinic is an effective and efficient way to diagnose myocardial ischemia due to severe atherosclerotic narrowing of coronary arteries.

The Effect of Folate on [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 Organ and Tumor Uptake: Predictions Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling

H. Siebinga^{1,2}; J. J.M.A. Hendriks^{1,2}; B. J. de Wit-van der Veen²

¹Department of Pharmacy & Pharmacology, ²Department of Nuclear Medicine, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Introduction

It is hypothesized that folate intake might reduce accumulation of PSMA-directed peptides due to competitive binding to the PSMA-receptor and, thus, folates could affect diagnostic imaging and radioligand therapy in prostate cancer. However, the exact relationship between folates and PSMA-ligands is not well established. Therefore, we aimed

to develop a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to predict the effect of folate intake on [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 uptake in salivary glands, kidney and tumours.

Materials and Methods

A PBPK model was developed for [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and folate (folic acid and its metabolite 5-MTHF), with compartments added that represent salivary glands and tumour. Model evaluation for [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 was performed with patient data from two different studies (1,2), while for folate data from literature were used (3,4). Using the final model, the effect of varying folate doses on relative differences in [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 accumulation in salivary glands, kidney and tumour compartments was predicted. Folate doses were selected to represent intake by means of folate-containing food (150 μg), vitamin supplements (400 μg) and folate tablets (5 and 10 mg). In addition, predictions were made for patients with different tumour volumes (10-1000 mL).

Results

PBPK model predictions adequately described data for both [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and folates. Predictions of folate doses of 150 and 400 μg showed no clinically relevant effect (<23.5% relative difference) on salivary gland and kidney uptake. However, for 5 and 10 mg, a relevant decrease in salivary glands (34 and 36%, respectively) and kidney uptake (32 and 34%, respectively) was predicted. None of the included folate doses showed a relevant effect on tumour accumulation. Lastly, different tumour volumes did not influence the effects of folate intake on [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 distribution.

Conclusion

High folate doses (5 and 10 mg) were predicted to decrease [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 salivary gland and kidney

uptake, while intake by means of folate-containing food or vitamin supplements was predicted to show no relevant effects. [^{68}Ga]-PSMA-11 tumour uptake was not affected by folate intake in the dose range studied and tumour volume differences were not expected to impact folate effects. These predictions could guide trial design aimed at using folates to reduce toxicity during PSMA-based radioligand therapy.

References

1. Siebinga H, Heuvel JO, Rijkhorst EJ, et al. J Nucl Med. 2023;64(1):63-8
2. Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Sinaasappel M, et al. PLoS One. 2021;16(2):e0246394
3. Obeid R, Schön C, Pietrzik K, et al. Nutrients. 2020;12(12)
4. Willems FF, Boers GH, Blom HJ, et al. Br J Pharmacol. 2004;141(5):825-30

Characterization and correction of dead-time effects for I-131 intra-therapeutic dosimetry in differentiated thyroid cancer

F. Schoffelen; M. Dotinga; D. Vriens; P. Dibbets-Schneider; M. Stam; F. van Velden; L. Pereira Arias-Bouda; E. Kapiteijn; K. Slump; L.F. de Geus-Oei; J. Heemskerk

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Introduction

Several studies are exploring re-differentiation therapies that might re-enable radioactive iodine (RAI) therapy in RAI-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) patients. Intra-therapeutic I-131 dosimetry is essential to assess dose-effect relationships for tumours and organs-at-risk in this new therapy strategy.

However, quantitative imaging of high I-131 activities in vivo includes several challenges such as dead-time-induced count losses, attenuation, scatter and limited spatial resolution. In this preliminary work, dead-time effects were investigated.

Methods

I-131 capsules with varying activities up to 7,400 MBq were scanned in a neck scatter phantom on a gamma camera (Discovery NM/CT 670 Pro SPECT/CT; GE Healthcare). The two detectors were positioned anterior and posterior of the phantom at 180 degrees. Spot-view (256x256 matrix and 2.2 mm pixel size) count rates were measured using a photopeak window of $364 \text{ keV} \pm 10\%$ and High Energy General Purpose (HEGP) collimators. A total of 21 measurements were performed with I-131 activities ranging from 85 to 7,338 MBq. For both detectors a curve was fitted to the measurements using Sorenson's paralyzable model. In addition, six measurements were performed with varying capsule-detector distances (10-35 cm with increments of 5 cm) using a capsule of 3,242 MBq. For one DTC patient receiving I-131 therapy (5,710 MBq), a total body scan was performed 1.5 hours post-administration without micturition using five non-overlapping spot-views. The activity in each spot-view was assessed using the fitted curves and its sum was compared to the administered activity.

Results

Dead-time effects were observed for activities above 710 and 801 MBq for the anterior and posterior detector, respectively. Measured count rate peaks and Sorenson's dead-time constants were 27.2 kcps (at 1,104 MBq) and 0.91 μs for the anterior detector and 23.0 kcps (at 3,367 MBq) and 0.30 μs for the posterior detector. At capsule-detector distance 15 cm, count rates increased 1.9 and 0.2 kcps

every 5 cm and a total increase of 75.6 and 3.1% at 35 cm was observed for the anterior and posterior detectors, respectively. In the DTC patient, the activity was 6,903 MBq (i.e. 122% of the real activity) using this initial naive approach.

Conclusion

Dead-time effects are observed for I-131 activities >710 MBq and can adequately be described using Sorenson's paralyzable model. However, the current model overestimates the whole body activity before any excretion of therapeutic I-131. For the anterior detector, an increase up to 75.6% is observed with increasing capsule-detector distance. Effects of activity outside the field-of-view on measured count rates and incorporation of attenuation correction within the model are currently under investigation.

Guideline on radiation exposure after radionuclide therapies: implementation in clinical practice in three different hospitals in The Netherlands. Aiming for more uniformity

L.W. van Golen¹; A. M. Meijerink - ten Dam²; P. Kaldewey³; M. Sonneborn⁴; A.J.A.T. Braat⁵; C.A.T.M. Leijen⁶

¹Department of Nuclear Medicine, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam,

²Department of Medical Physics & Instrumentation, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein; as from April

1st 2023 working at SKB Winterswijk,

³Department of Nuclear Medicine, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein,

⁴Department of Radiation Protection, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam,

⁵Department of Radiology and Nuclear Medicine, UMC Utrecht, ⁶Department of Radiation Protection, UMC Utrecht



Spreekers tweede middagsessie: (vlnr) Hinke Siebinga, Larissa van Golen, Jouke Boer en Friso Schoffelen

Introduction

National guidelines on radionuclide therapies have long been based on a 2005 report (*Aanbevelingen 'Het werken met therapeutische doses radionucliden'*), mainly based on iodine-131 (^{131}I)NaI therapies. With the introduction of new therapies, particularly ^{177}Lu based therapies which have less environmental radiation burden, and with the implementation of the 2013 basic safety standards directive in European legislation, an update was necessary. Until an update was available dose rate levels for discharge after ^{177}Lu Lu were used in the way they were used for ^{131}I NaI (20 $\mu\text{Sv/h}$ at 1m). The national guidelines were revised and implemented by the FMS in 2021, in hope of achieving more uniformity between hospitals. We investigated this pursued uniformity and have provided insights into its implementation.

Methods

Three different hospitals participated: an academic centre (UMC Utrecht), a peripheral centre (St Antonius Nieuwegein) and a cancer centre (AVL Amsterdam). These centres provided their institutional guidelines for comparison. An online meeting was held to seek more information on differences and similarities and to discuss the rationales behind the institutional considerations made. Data collection was focused on the two most used radionuclide therapies: ^{177}Lu Lu-PSMA and ^{131}I -NaI.

Results

Some general practical uniformities could easily be adjusted (e.g. the general measure to flush the toilet twice was unanimously considered not useful, and the restrictions on dish washing and intimacy after ^{131}I NaI therapy could be adapted). A radiation alert pop-up or symbol in

the patient file was considered very practical as were travel information letters. For ^{177}Lu Lu-PSMA, all centres discharged patients after 6 hours without measuring dose rate levels and requested that patients adhere to instructions and restrictions for three days. Most differences were encountered for ^{131}I NaI therapies, especially dose rate level at discharge (20 $\mu\text{Sv/h}$ versus 40 $\mu\text{Sv/h}$ at 1m versus no measurement at all), and the duration of admission, restrictions after discharge and durations of those restrictions.

Conclusion

The implementation of the FMS guideline in each hospital has been different, based on different assumptions and considerations. For ^{177}Lu Lu-PSMA the implementation was more uniform than for ^{131}I NaI. Radionuclide therapies are increasing and becoming more patient tailored.

A more uniform approach could be helpful to patients as this prevents confusion between patient information leaflets from different institutions and discourages 'healthcare shopping'

between hospitals. We intend to initiate further discussion and pursue uniformity on a national level in the future. ♦



Vlak vóór de presentatie van de vrije inzendingen van de tweede middagsessie werd door prof. Jan Pruim de "Fellowship in de spotlight" gebracht met het uitreiken van diploma's aan (vlnr) Suzanne van den Berg (laudatio door Emilia Owers, AVL, niet op foto), Michael Ananta (laudatio door Roelf Valkema, Erasmus MC) en Eidrees Ghariq (laudatio Richard Raghoob, LUMC)



Tijdens de algemene ledenvergadering werd het nieuwe logo van de NVNG gepresenteerd door nucleair geneeskundige Peter Kaldeway. Op de achtergrond zichtbaar vlnr bestuursleden Ruth Keijzers, Andor Glaudemans, Christian Guillaume en Lenka Pereira Arias - Bouda

Lustrumsymposium in Noordwijk: 55 jaar NVNG in het kader van reflectie, verbinding en toekomstvisie



Het lustrumsymposium van de NVNG wordt gehouden op 15 december a.s. in het Palace Hotel te Noordwijk met aansluitend op het dagprogramma een feestelijke avond met diner in Breakers Beach House, op loopafstand van het Palace Hotel. Na 25 jaar keert dit evenement terug naar de kust. In 1998 werd het lustrumsymposium gehouden in het Grand Hotel Huis ter Duin, ook in Noordwijk. De lustrumcommissie wil de 55 jaar van de NVNG vieren met een dag van reflectie en verbinding. Redenen voor het TvNG om in dialoog te gaan met Jules Lavalaye, voorzitter van de commissie.

De lustrumsymposia van de NVNG zijn door de jaren heen gekenmerkt door reflectie en verbinding maar ook door een programma waar niet alleen het nieuwste van het nieuwste gepresenteerd wordt maar ook

ruimte voor toekomstvisie wordt gecreëerd. Wat is de visie van de commissie?

Julie zeggen het precies goed, we willen niet alleen de hypes van de dag, maar ook verder vooruitkijken, wat gaan

de komende vijf jaar ons brengen? Dat kun je doen door te overzien wat de afgelopen jaren ons gebracht hebben, en van daaruit vooruit te kijken. Onze visie is om de sprekers te vragen naar hun reflecties, hun gedachten over de

ontwikkelingen. Ons doel is echt anders dan een congres met de nieuwste snufjes en laatste studies.

Het lustrumsymposium keert na 25 jaar dit jaar terug naar de kust met Noordwijk als plaats van het evenement. Bewuste keus of louter toeval?

Dat is zeker geen toeval! Bij de voorbereiding kwamen we foto's tegen uit 1998, met een grote club enthousiaste NVNG leden, van wie velen nog steeds actief zijn. Wat is er mooier dan terugkijken op wat we in al die jaren hebben bereikt? Daarbij is de zee bij uitstek een plaats van reflectie, met het eindeloze water vlak om de hoek.

Na de glansrijke viering van de 50 jaar NVNG in de Efteling volgden coronatijden en een periode zonder fysieke bijeenkomsten. Zullen deze gebeurtenissen van invloed zijn in de lustrumviering dit jaar?

Samenwerking is de basis van alles. En dat werkt het best als je elkaar in de ogen kunt kijken. Live is altijd beter dan online, kom daarom vooral naar Noordwijk, maar corona heeft ons geleerd dat het ook anders kan. Een hele dag samen is prachtig, maar vergaderingen, ook de voorbereiding van het lustrum, gaan nu grotendeels online. Dat is sneller en efficiënter. Iedereen heeft deze jaren geleerd dat dat prima kan, als je elkaar daarnaast ook maar live blijft spreken. Liefst met een drankje erbij.

Inmiddels is de nieuwe opleidingsplan ORANGE van kracht in Nederland met een toenemend aantal nucleair radiologen. Wordt dit ook in het programma meegenomen?

De nucleair radiologen zijn de toekomst, en uiteraard hebben we daar veel aandacht voor. Er is een parallelsessies speciaal hieraan gewijd, onder de bezielende leiding van nucleair radioloog in opleiding

Yves Tutuarima. Het is de grootste verandering in onze vereniging in 55 jaar, daar moet zeker aandacht voor zijn, en vooral discussie: wat gaat er goed, wat kan er beter? Er waren zo veel onderwerpen dat we hebben gekozen voor een opzet met parallelsessies, zodat artsen, apothekers en fysici hun eigen discussie kunnen voeren. De sessies zijn klein en we proberen ze zo interactief mogelijk te maken.

Krijgen nieuwe gamechangers als de lang axiaal gezichtsveld PET/CT, SPECT/CT met CZT-technologie, FAPI, PSMA enzovoort ruimte in het symposium?

Het is geen expo voor nieuwe techniek maar uiteraard is er aandacht voor de grote innovaties op technisch gebied. FAPI gaat de nucleaire enorm veranderen, liefst in een razendsnelle camera, ik ben benieuwd wat een van

onze gastsprekers, prof. Frederik Giesel, daarover te zeggen heeft.

De poster van het symposium heeft een sterke retro accent. Weerspiegelt dit het programma? Of is het meer back to the future?

We leven nu ook in de jaren 20. In de vorige eeuw was dat een wilde, onrustige periode, en dat is het misschien nu ook wel. Er zijn grote veranderingen in de maatschappij, in de politiek, in het klimaat. Ook de zorg zal flink gaan veranderen door de toenemende vraag. Het is een stukje maatschappelijk bewustzijn dat we ook willen bespreken. De klassieke sfeer van het Palace Hotel, met grote palmen in de gangen heeft wel een *roaring twenties* vibe, dat gaf zeker inspiratie voor de poster. Er is geen dresscode, maar feestelijke kleding wordt van harte aanbevolen voor het avondprogramma. ♦



Lustrumcommissie van de NVNG 2023 met van links naar rechts Marnix Lam, Yves Tutuarima, Jules Lavalaye, Louise Andrews en Walter Kool. In kader rechts Rick Hermen.

Lustrumsymposia door de jaren heen, saamhorigheid voorop

Hoewel de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) sinds haar oprichting in 1968, eerst één later twee keer per jaar, wetenschappelijke vergaderingen hield (Bron: Sectie Historie Nederlandse Vereniging voor Radiologie <https://www.radhis.nl/nvng-vergaderingen.html>) was het pas in 1993 dat het eerste lustrumsymposium werd gehouden. Dit evenement vond plaats in het KNVB-Sportcentrum van Zeist. Tijdens het lustrumsymposium werd het eerste exemplaar van het

“Aanbevelingenboek” overhandigd door de NVNG onder voorzitterschap van Roel Claessens aan arts D.C. Kaasjager, destijds directeur Preventie, Algemene Zorg en Opleidingen van het ministerie van WVC. Vervolgens werden de resultaten van een marktonderzoek naar bekendheid met het specialisme Nucleaire Geneeskunde onder journalisten en ziekenhuisvoorlichters gepresenteerd. Verder werd de wedstrijd aangekondigd die door het bestuur van de NVNG was uitgeschreven voor wetenschapsjournalisten met

als opdracht het schrijven van een informatief artikel over Nucleaire Geneeskunde. Tenslotte, werd de uitslag van de fotowedstrijd die in het kader van het 25-jarig bestaan van de NVNG was uitgeschreven bekendgemaakt. In aansluiting aan de opening van het symposium werd het wetenschappelijke programma van het symposium geëffectueerd met zeven Nederlandse speakers en twee buitenlandse gastsprekers. De viering van de 25 jaar NVNG werd afgesloten met een receptie en een feestelijk diner in Slot Zeist.

 PROGRAMMA TER GELEGENHEID VAN HET 25-JARIG BESTAAN VAN DE VERENIGING ZEIST VRIJDAG 29 OKTOBER 1993	<i>Wetenschappelijke voordrachten</i> 11.15 uur Integratie van multimodale hersenbeelden met behulp van intrinsieke beeldinformatie. Prof. dr. ir. M.A. Viergever, Rijks Universiteit Utrecht. 11.45 uur <i>Dutch Highlights</i> Radionucleaire behandeling van skeletmetastasen. Drs. J.M.H. de Klerk, Academisch Ziekenhuis Utrecht. In-111 gelabeld gammaglobuline voor scintigrafische opsporing van infecties en ontstekingen. Dr. W.J.G. Oyen, Academisch Ziekenhuis Nijmegen. SPECT van het dopaminerge systeem. Dr. N.P.L.G. Verhoeff, Academisch Medisch Centrum Amsterdam. De waarde van octrootide scintigrafie bij patiënten met longcarcinoom. Dr. D.J. Kwekkeboom, Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Positron Emissie Tomografie: Stand van zaken en ontwikkelingen in Nederland en daarbuiten. Dr. A.J.M. Paans, Academisch Ziekenhuis Groningen. Nucleairgeneeskundige therapie - van palliatie naar genezing. Dr. C.A. Hoefnagel, Antoni van Leeuwenhoek Huis Amsterdam. 15.15 uur <i>Buitenlandse sprekers</i> The impact of new technology on nuclear medicine. John B. Bingham, M.Sc., FRCP, FRCP. Guy's Hospital London. Dr. Bingham is als radioloog werkzaam en houdt zich voornamelijk bezig met MRI. Hij kreeg tevens een opleiding Nucleaire Geneeskunde, eveneens in Guy's Hospital. Hij is senior lecturer aan de United Medical and Dental Schools, University of London. Nuclear Medicine 2000. H. William Strauss, M.D., Editor-in-Chief Journal of Nuclear Medicine. Sluiting van het symposium Korte algemene ledenvergadering
---	---

Facsimile uit het wetenschappelijke programma van het lustrumsymposium van 1993



Het Sportcentrum van de Koninklijke Nederlandse Voetbalbond (KNVB) in Zeist ten tijde van het lustrumsymposium van de NVNG in 1992.

De NVNG werd opgericht in 1968. Daarvoor waren Europese landelijke verenigingen gesticht in Finland (1959), Frankrijk (1965), voormalige Tsjechoslowakije (1965), Portugal (1966), Verenigd Koninkrijk (1966), Oostenrijk (1968) en Griekenland (1968). Na Nederland zouden Sweden (1969), Spanje (1970), Hongarije (1972), Noorwegen (1972), Turkije (1975), Duitsland (1977), België (1978), Denemarken (1982), Polen (1982), Italië (1990) en andere landen volgen (Bron: Nuclear Medicine: Fusing the Ideas of Democritus and Hippocrates, 25 years of the EANM, E. Bombardieri and S. Frangos, eds., 2012, Vienna, Austria).

Ook het lustrumsymposium van 1998 werd groot aangepakt met een volledig programma in het Grand Hotel Huis ter Duin in Noordwijk aan Zee. Deel van het programma

was de eerste groepsfoto in de geschiedenis van de NVNG, destijds onder voorzitterschap van Peter van Rijk. Opmerkelijk is dat 25 jaar later het lustrumsymposium naar de kust

terugkeert op 15 december 2023. Ditmaal in het Palace Hotel met een feestelijke afsluiting in Breakers Beach House, ook in Noordwijk.



De volledige lijst van de lustrumsymposia van de NVNG is als volgt:
 1993 Zeist (KNVB-Sportcentrum en Slot Zeist)
 1998 Noordwijk aan Zee (Grand Hotel Huis ter Duin)
 2003 Harderwijk (Hotel Harderwijk op de Veluwe)
 2008 Amsterdam
 2013 Rotterdam
 2018 De Efteling
 2023 Noordwijk

Voor de rubriek Uit de Oude Doos heeft het TvNG sprekers en bestuursleden deelnemend aan de lustrumsymposia van vorige eeuw voor een herinnering c.q. reflectie over deze belangrijke evenementen gevraagd. Hieronder memoreren Kees Hoefnagel, Omgo Nieweg en Peter van Rijk aspecten van beide evenementen. Het fotomateriaal van het lustrumsymposium van 1998 is afkomstig van het archief van Koos Blokland, voormalig bestuurslid van de NVNG.

Radionuclide therapy – the basis for success



- Good and selective concentration of the radiopharmaceutical in the target tissue/tumour
- Prolonged target retention vs. rapid excretion from the body
- Adequate facilities, if isolation is required
- Well trained and dedicated staff (e.g. radiation safety personnel, nurses and doctors)



NVNG Zeist 1993: Dutch Highlights in de spotlights

Kees Hoefnagel (voormalig nucleair geneeskundige in het AVL te Amsterdam) was een van de zes gastsprekers van de Dutch Highlights sessie van het lustrumsymposium van Zeist in 1993 met een presentatie over "Radionuclidetherapie - van palliatie naar genezing".

In de vroege jaren van de Nederlandse nucleaire geneeskunde was men gewend naar de Verenigde Staten te kijken, waar alle nieuwe ontwikkelingen vandaan kwamen. We keken op tegen bekende hoogleraren uit de V.S. en geregeld werden Amerikaanse coryfeeën uitgenodigd bij bijzondere wetenschappelijke vergaderingen en lustrumsymposia. Zo herinner ik mij de optredens van Henry Wagner, Frank DeLand, William Beierwaltes, en in 1993 dus Bill Strauss. Als spreker op zo'n symposium had men soms het voorrecht om bij het diner aan tafel met de gast te zitten en dan, naast vele leerzame zaken en anekdotes, soms ook enkele meer bouté uitspraken te kunnen noteren. Voor auteurs in Nederland/Europa was het in die tijd nogal moeilijk om een artikel in een gerenommeerd Amerikaans tijdschrift, zoals het Journal of Nuclear Medicine, gepubliceerd te krijgen. Men kreeg soms de indruk dat er bij tijdschriften aldaar wellicht iets protectionistisch gedacht werd. Als men zich realiseerde dat onze Amerikaanse

collega's voor hun projectfinanciering, c.q. hun baan van succesvolle publicaties afhankelijk waren, kon men hier wel enig begrip voor opbrengen, maar lastig bleef het.

Een voormalige gast, die eerder Editor-in-Chief van het JNM geweest was, bevestigde dit onomwonden. Aangezien alle manuscripten anoniem beoordeeld werden, voegde hij bij een buitenlands manuscript een briefje toe, waarin hij de reviewer vroeg om het manuscript uitsluitend op de wetenschappelijke inhoud te beoordelen, aangezien Engels niet de moedertaal van de auteur was.

Daarom was het een gouden greep van het organisatorisch comité van het Lustrumcongres in 1993 ter gelegenheid van het 25-jarig bestaan van de NVNG om de Editor-in-Chief van het Journal of Nuclear Medicine, Prof. William (Bill) Strauss als gastspreker uit te nodigen en hem een programma van "Dutch Highlights" te presenteren. En wel op een aansprekende locatie, waar normaal Nederlandse profvoetballers een balletje hooghouden.

Wellicht heeft dit bijgedragen aan iets meer begrip en waardering voor wetenschappelijke bijdragen op nucleairgeneeskundig gebied, die vanuit Europa werden aangeboden.

Mijzelf viel de eer te beurt om één der Hollandse thema's te presenteren, en wel de groeiende en veranderende rol van de radionuclide therapie, onder de titel "Nucleairgeneeskundige therapie - van palliatie naar genezing". Schematisch werden vele mogelijkheden van targeting van tumoren getoond, in relatie tot de fysische eigenschappen van radionucliden die hierbij het meest geschikt waren.

Gewezen werd op de specifieke kenmerken van radionuclide therapie t.o.v. andere oncologische behandelingsmodaliteiten en welke voorwaarden de basis vormden voor een succesvolle behandeling. Er werd een overzicht gegeven van op dat moment bestaande en erkende vormen van radionuclide therapie, alsmede de veranderende rol hiervan in de oncologie.

Waar eerder radionuclide therapie meestal vrij in een laat stadium ter palliatie werd toegepast, werd deze nu ook eerder in het ziekteproces geïncorporeerd in een behandelingsstrategie met curatieve intentie.

Een oud voorbeeld hiervan was de I-131 therapie bij het gedifferentieerd schildkliercarcinoom, waarbij deze geïntegreerd was in het behandelingsprotocol.

Maar in 1993 was het meest recente voorbeeld de preoperatieve I-131 MIBG therapie in plaats van gecombineerde chemotherapie bij kinderen met stadium III en IV neuroblastoom. In een vergelijkende studie in het kader van een Ontwikkelingsgeneeskunde project werd vervolgens aangetoond, dat preoperatieve I-131 MIBG therapie even effectief was in het bereiken van operabiliteit van de tumor, met minder bijwerkingen gepaard ging en bovendien kostenbesparend was.

PET is the oncologist's best friend - revisited

Omgo E. Nieweg, NVNG-lid nummer 101, hoogleraar Chirurgie aan de University of Sydney (Melanoma Institute Australia, Royal Prince Alfred Hospital, The Mater Hospital) was een van de gastsprekers tijdens het lustrumcongres van de NVNG in 1998.

Het lustrum van 1998 vond plaats aan het einde van de introductiefase van klinische PET. Dit was de periode waarin FDG commercieel werd geproduceerd. Positroncamera's waren net te koop en te huur. De potentie van PET was ontdekt en bekend in nucleair geneeskundige kringen (1), maar de klinische toepassing was nog beperkt tot een paar ziekenhuizen.

Bij chirurgen bestond toentertijd nog weinig interesse in PET. Ik weet nog goed dat ik als jongste assistent chirurgie een voordracht hield voor de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde met als titel Mogelijkheden van positronemissietomografie in de chirurgische oncologie. Het was alsof de aanwezigen het in Keulen hoorden



donderen. Ik besloot mijn verhaal met de op luide toon uitgesproken woorden 'U zult nog van mij horen'!

Instinctief zijn chirurgen gefocust op de anatomie. We hadden in die tijd PET, dus visualisatie van (patho-)fysiologie, maar niet van anatomie. Daarom drong de potentie van PET maar langzaam door in de oncologische chirurgie. De latere additie van CT veroorzaakte dan ook een vlucht naar voren. Ik vraag me zelfs af of men niet wat is doorgeschoten, in ieder geval in mijn huidige thuisland Australië. Ik bemerk gebrek aan besef van de negatieve aspecten zoals de stralingsdosis en de incidentie van foutnegatieve scans maar met name ook de foutpositieve bevindingen en waar die toe kunnen leiden. Als melanoomchirurg zeg ik wel eens gekserend dat PET/CT voor melanoompatiënten een uitstekende manier is om te screenen op schildkliercarcinoom...

Hoe het ook zij, 25 jaar later terugblikkend met de retroscoop was het een voorrecht om een bijdrage te hebben kunnen leveren aan deze bijzondere ontwikkeling in de nucleaire geneeskunde en de oncologie.

Referentie

1. Nieweg OE, et al. Positron emission tomography of glucose metabolism in breast cancer. Potential for tumor detection, staging and evaluation of chemotherapy. Ann N Y Acad Sci 1993;698:423-8



Lustrum 1998 - Reflecties van de (oud)voorzitter

Emeritus-hoogleraar nucleaire geneeskunde Peter van Rijk was als voorzitter van de NVNG een van de sprekers in het jubileumcongres van 1998.

Bij het zesde (tweedaagse) lustrum van de NVNG werd door de wetenschaps- en lustrumcommissie besloten om de vrijdag geheel te wijden aan de veelbelovende beeldvormingstechniek PET op het gebied van Oncologie, Cardiologie, Neurologie en Psychiatrie.

Tijdens mijn welkomstwoord heb ik kunnen memoreren aan mijn bezoek in 1981 aan de National Institutes of Health (NIH) in Bethesda (Washington DC, VS). Hier was een van eerste Scanditronix PET scanners geïnstalleerd. Alhoewel ontdekt in de jaren 50 bleek de productie van kortlevers met een cyclotron technisch moeilijk en de (gecombineerde) hoge kosten met de scanner bleken een serieuze belemmering voor een bredere invoering van deze modaliteit. Het FDG voor de NIH moest toen nog vanuit Brookhaven

(NY) per helikopter worden ingevlogen (204 km door de lucht). De eerste resultaten van neurologische studies waren mager. Bij de eerste evaluatie van 150 neurologische patiënten door Dr. G. di Chiro was er één patiënt met een klinisch relevante scan! Ondanks deze tegenslagen is men toch doorgegaan met de verdere ontwikkelingen van de PET. Vandaar de themadag van dit lustrum in 1998. Ter referentie; in Nederland was de ervaring met PET op dat moment nog beperkt aangezien er in het jaar 2000 in totaal drie PET scanners (zonder CT) in Nederland geplaatst waren te weten Groningen, VuMC en Nijmegen en alsmede een dubbelkops coïncidentiecamera in Utrecht (1). Op het lustrum waren er sprekers van hoogstaand niveau met relatief veel ervaring met PET waaronder binnenlandse

experts zoals Dr. Omgo Nieweg (AVL Amsterdam) en Dr. Frans Visser (VU Amsterdam), Dr. Anne Paans (UMCG Groningen) alsook buitenlandse experts zoals Dr. Terry Jones (London, Engeland), Dr. Sven Reske, (Ulm, Duitsland), Dr. Abass Alavi, (Philadelphia, Verenigde Staten) en Dr. Juhani Knuuti (Turku Finland). De sprekers hebben belangrijke inzichten gedeeld over de toepassingen en het in kaart brengen van de technische ontwikkelingen, van de stofwisselingsprocessen, het lokaliseren van tumoren, indicaties en vooral het verbeteren van de diagnostische nauwkeurigheid. De aanwezigheid van bovengenoemde buitenlandse- en de Nederlandse experts hebben vooral bijgedragen aan het educatieve karakter van het congres en de bevordering van wetenschappelijke samenwerking binnen de nucleair geneeskundige gemeenschap, zowel nationaal als internationaal.

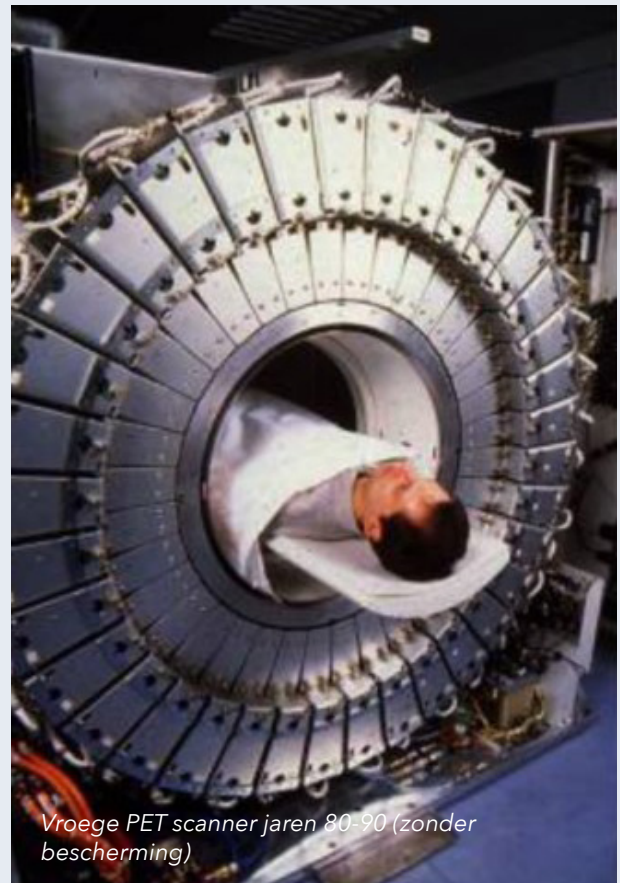
De zaterdag werd ingevuld door voordrachten van Nederlandse leden van de vereniging en workshops over PET. Niet geheel onbelangrijk werd hierbij niet alleen gekeken naar verbetering van de sensitiviteit en specificiteit van de diagnostiek maar ook het bepalen van kosteneffectiviteit door bijvoorbeeld het verminderen van invasieve ingrepen. Mede hierdoor en de opkomst van andere PET tracers dan FDG was er een groeiende belangstelling vanuit de gezondheidszorg, zorgverzekeraars en zorgplanners.

In 2020 is het aantal PET/CT's in Nederland geraamd op 86 stuks, een forse groei van 3 stuks in 2000 en is het een gevestigde modaliteit binnen het beeldvormende arsenaal.

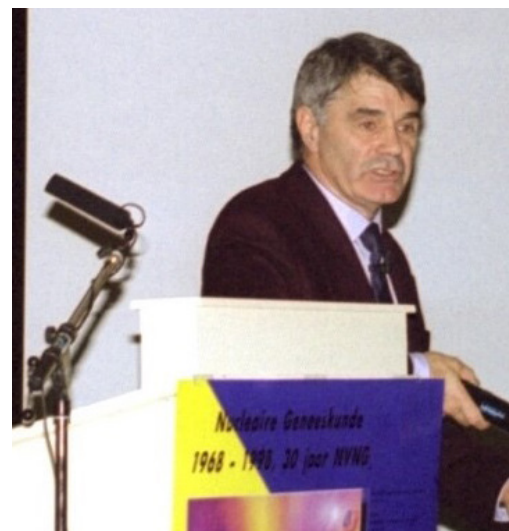
Niet onvermeld mag blijven dat gedurende deze lustrumdagen bij de gasten en leden in de wandelgangen is gepeild over een EANM-congres 2003 in Amsterdam. Iedereen was hier positief over en de NVNG is erin geslaagd om de congresorganisatie naar Amsterdam te krijgen onder auspiciën van een eigen wetenschappelijke raad (Dr. Rudi Dierckx) en ondergetekende als congres-president. Dit was wel het laatste congres onder leiding van de nationale verenigingen. Sindsdien is de organisatie in handen van de EANM in Wenen. Inmiddels zijn wij sinds 2003 ook vier lustra van de EANM-congressen verder.

Referentie

1. Meerwaarde van positronemissietomografie met als tracer fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) bij klinische probleemgevallen in de oncologie | NTVG. Comans et al, NTVG augustus 2000



Lustrumcongres 1998 in beeld











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

Hoofredacteur

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

Redactie

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

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie

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

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 44

Nummer 4: 19 december 2023

Aanleveren kopij, jaargang 44

Nummer 4: 15 oktober 2023

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 20-7-1974 (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.

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

Cursus- en congresagenda

2023

AI & Informatics in Nuclear Medicine Symposium

9 - 11 October 2023, University Medical Center Groningen, https://www.nvng.nl/system/files/bestanden/documenten/save_the_date_ainm_2023_v2.pdf

Symposium on Molecular Radiotherapy Dosimetry: The future of theragnostics

9 - 11 November 2023, Athens, Greece, <https://smrd2023.efomp.org>

ALASBIMN 2023 - XXIX Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

15 - 18 November 2023, Buenos Aires, Argentina, <https://alasbimnbuenosaires2023.com>

ICANM 2023 - International Conference on Advances in Nuclear Medicine

27 - 28 November 2023, Paris, France, <https://waset.org/advances-in-nuclear-medicine-conference-in-november-2023-in-paris>

RSNA 2023 - Radiological Society of North America, Annual Meeting

26 - 30 November 2023, McCormick Place, Chicago, USA, <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>

NVNG 2023 - Lustrumcongres n.a.v. 55 jaar NVNG

15 december 2023, PalaceHotel, Noordwijk, <https://www.nvng.nl/agenda/nvng-lustrum-2023>

2024

ECR 2024 - European Society of Radiology Congress

28 February - 3 March 2024, Vienna, Austria, <https://www.myesr.org/congress>

EMIM 2024 - 19th European Molecular Imaging Meeting

12 - 15 March 2024, Porto, Portugal, <https://e-smi.eu/meetings/emim/2024-porto/>

NMN Symposium: Diagnostic and Therapeutic Innovations in the Era of Precision Medicine - Nuclear medicine meets Neuro-Oncology

26 - 27 April 2024, Vienna, Austria, https://www.soc-neuro-onc.org/SNO/Events/Event_Display_Communities.aspx?EventKey=NMN2024

SNMMI 2024 - Annual Meeting Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

8 - 11 June, 2024, Toronto, Canada, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=114208>

EANM 2024 - 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

19 - 23 October, 2024, Hamburg, Germany, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>