

[¹⁸F]flurpiridaz: ervaringen in de klinische praktijk

M.E. Hol, MD¹; A.J.A.T. Braat, MD, PhD^{1,2}; D.N.J. Wyndaele, MD³

¹Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²Afdeling nucleaire geneeskunde, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam, ³Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen

Hoewel ^{99m}Tc-gelabelde tracers met SPECT/CT nog steeds de hoeksteen vormen in de diagnostiek van coronairlijden en de detectie van myocardiale ischemie, wint perfusie-beeldvorming met PET steeds meer terrein vanwege de superieure spatiële resolutie en de mogelijkheid tot myocardiale bloodflow (MBF) kwantificatie. Ondanks deze voordelen zijn er echter verschillende beperkingen van de momenteel beschikbare PET-perfusietracer die hun brede toepassing in de klinische praktijk hebben belemmerd. Zo vereisen de korte halfwaardetijden van de isotopen in de meest gangbare tracers ([¹⁵O]water en [¹³N]ammonia) dat er een cyclotron ter plaatse beschikbaar is, of dat er gebruik wordt gemaakt van kostbare generatoren (⁸²Rb), wat de toegankelijkheid beperkt. Deze beperkingen benadrukken de noodzaak voor de ontwikkeling van nieuwe PET-tracers die deze uitdagingen kunnen overwinnen en bredere klinische inzet mogelijk maken.

[¹⁸F]flurpiridaz

[¹⁸F]flurpiridaz is een nieuwe PET-tracer die wordt ingezet in de diagnostiek naar coronairlijden en myocardiale ischemie. [¹⁸F]flurpiridaz grijpt aan op mitochondriaal complex I, een werkingsmechanisme dat gelijkenissen heeft met dat van [^{99m}Tc]Tc-sestamibi.

[¹⁸F]flurpiridaz heeft een langdurige ontwikkeling doorgemaakt. Na een reeks preklinische studies, sinds

de ontwikkeling in 2007, werd de eerste fase 1 trial gepubliceerd in 2011, waarin werd gekeken naar de veiligheid, biodistributie en beeldkarakteristieken van de tracer. De eerste fase 3 studie, bekend als de 301-trial, werd uiteindelijk in 2020 gepubliceerd (1). Deze studie onderzocht de sensitiviteit en specificiteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met SPECT voor het identificeren van coronairlijden en myocardiale ischemie. MBF kwantificatie werd in de beoordeling niet meegenomen. In totaal werden 795 patiënten geïnccludeerd met verdenking op of bekend coronairlijden. De sensitiviteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET voor het detecteren van een stenose van ≥50% op coronaire angiografie (CAG) was 71.9%, wat significant hoger is dan voor SPECT (53.7%; $p < 0.0001$). De specificiteit voldeed echter niet aan het vooraf vastgestelde non-inferioriteitscriterium (76.2% vs. 86.8; p NS). Daarnaast toonde [¹⁸F]flurpiridaz PET een significant betere beeldkwaliteit (89.1% vs. 73.9%; $p < 0.01$) en diagnostische zekerheid (86.2% vs. 79.9%; $p < 0.001$) dan SPECT. De AURORA-studie, het tweede fase 3 onderzoek, werd gepubliceerd in 2023 en vergeleek de prestaties van [¹⁸F]flurpiridaz PET met die van SPECT bij het opsporen van coronairlijden (2). In totaal werden 578 patiënten geëvalueerd, met vooraf gespecificeerde subgroep analyses voor vrouwen, diabeten en patiënten met obesitas (BMI >30 kg/m²). Ook in deze studie werd de MBF

kwantificatie niet meegenomen. Deze studie vond een significant hogere sensitiviteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met SPECT (80.3% vs. 68.7%; $P = 0.0003$) voor de detectie van een stenose van ≥50% op CAG, en de specificiteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET was in deze non-inferieur aan die van SPECT (63.8% vs. 61.7%; $P = 0.0004$). Een subgroep analyse benadrukte daarnaast de aanvullende voordelen van [¹⁸F]flurpiridaz voor specifieke patiëntengroepen, zoals vrouwen en mensen met obesitas, waar SPECT vaak beperkingen vertoont door technische uitdagingen en beeldartefacten (tabel 1).

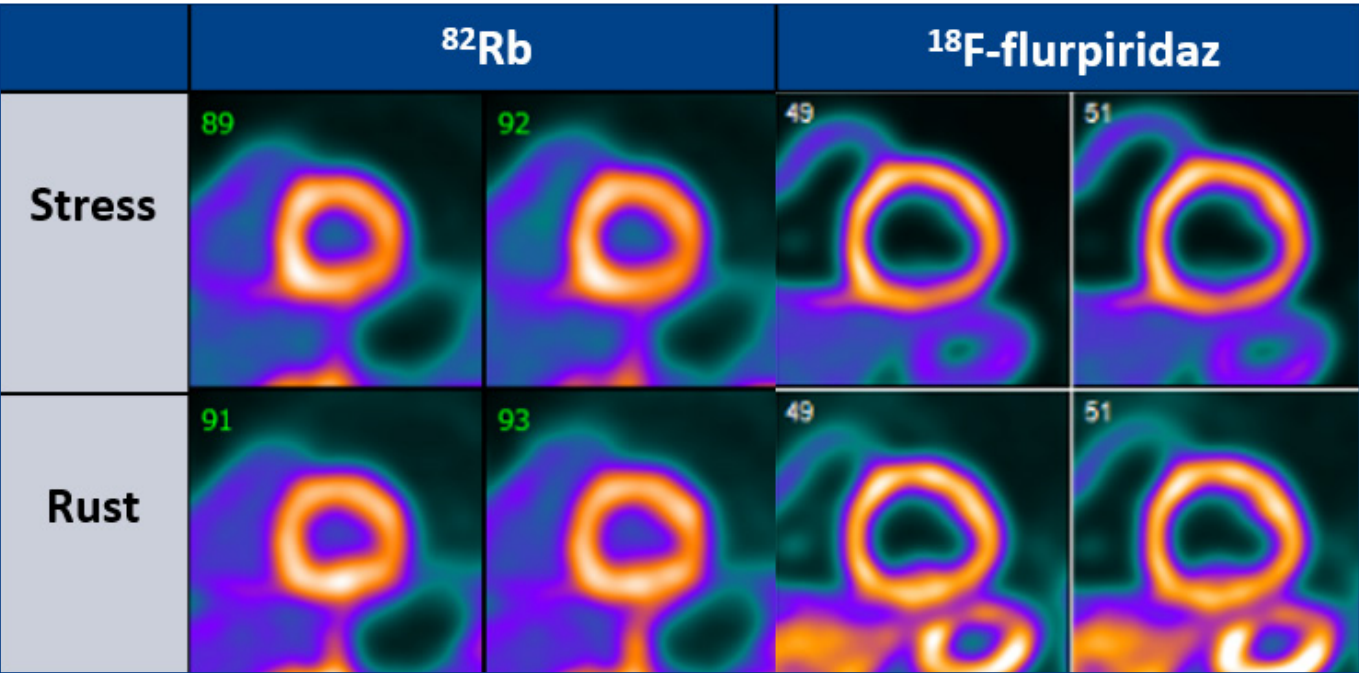
Naast de technische voordelen door het gebruik van PET, heeft het gebruik van [¹⁸F] als isotoop aanvullende voordelen. Dankzij een halfwaardetijd van 109 minuten kan [¹⁸F]flurpiridaz worden getransporteerd vanuit een regionaal cyclotron, waardoor het in meer ziekenhuizen inzetbaar is (welke geen cyclotron of ⁸²Rb-generator tot hun beschikking hebben). Bovendien heeft [¹⁸F]flurpiridaz in vergelijking met andere beschikbare PET tracers (⁸²Rb en [¹³N]ammonia) meerdere voordelen zoals een kortere positronrange en een hogere myocardiale extractiefractie van 94% (3), zie ook het overzicht in tabel 2. Deze eigenschappen resulteren in een superieure spatiële resolutie en een nauwkeurigere kwantificatie van de myocardiale bloodflow. Figuur 1 toont de superieure beeldkwaliteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met ⁸²Rb PET bij een patiënt.

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit voor [¹⁸F]flurpiridaz PET perfusie imaging in vergelijking met SPECT perfusie imaging voor verschillende subgroepen. Opmerking: Aangepast van Maddahi J,et al. Flurpiridaz F-18 PET Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2023;Oct,17;82(16):1598-1610.

	Sensitiviteit, %			Specificiteit, %		
	PET	SPECT	p Waarde	PET	SPECT	p Waarde
Totaal CAD (n=578)	80.3	68.7	0.0003	63.8	61.7	0.0004
Vrouwen (n=188)	82.9	65.9	0.0448	72.8	66.0	0.0004
BMI ≥30 kg/m ² (n=298)	76.9	69.2	0.0641	66.9	61.9	0.0010
Diabetes (n=194)	75.8	71.4	0.2164	61.2	51.5	0.0006

Tabel 2. Karakteristieken van de verschillende cardiale PET tracers. Opmerking: aangepast van Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. Semin Nucl Med. 2014 Sep;44(5):333-43.

	¹⁵ O-water	¹³ N-ammonia	⁸² Rb	¹⁸ F-flurpiridaz
Halfwaardetijd (min)	2.06	9.96	1.25	109
Productie	Cyclotron	Cyclotron	Generator	Cyclotron
Positron range (mm)	4.14	2.53	8.6	1.03
Resolutie	Gemiddeld	Gemiddeld - hoog	Laag	Hoog
Myocardiale extractie fractie (%)	100	80	65	94



Figuur 1. Voorbeeld van een patiënt met een ⁸²Rb PET, vervaardigd op 11-08-2022, en [¹⁸F]flurpiridaz PET, vervaardigd op 05-03-2024. Voor attenuatie gecorrigeerde beelden.

Scanprotocol

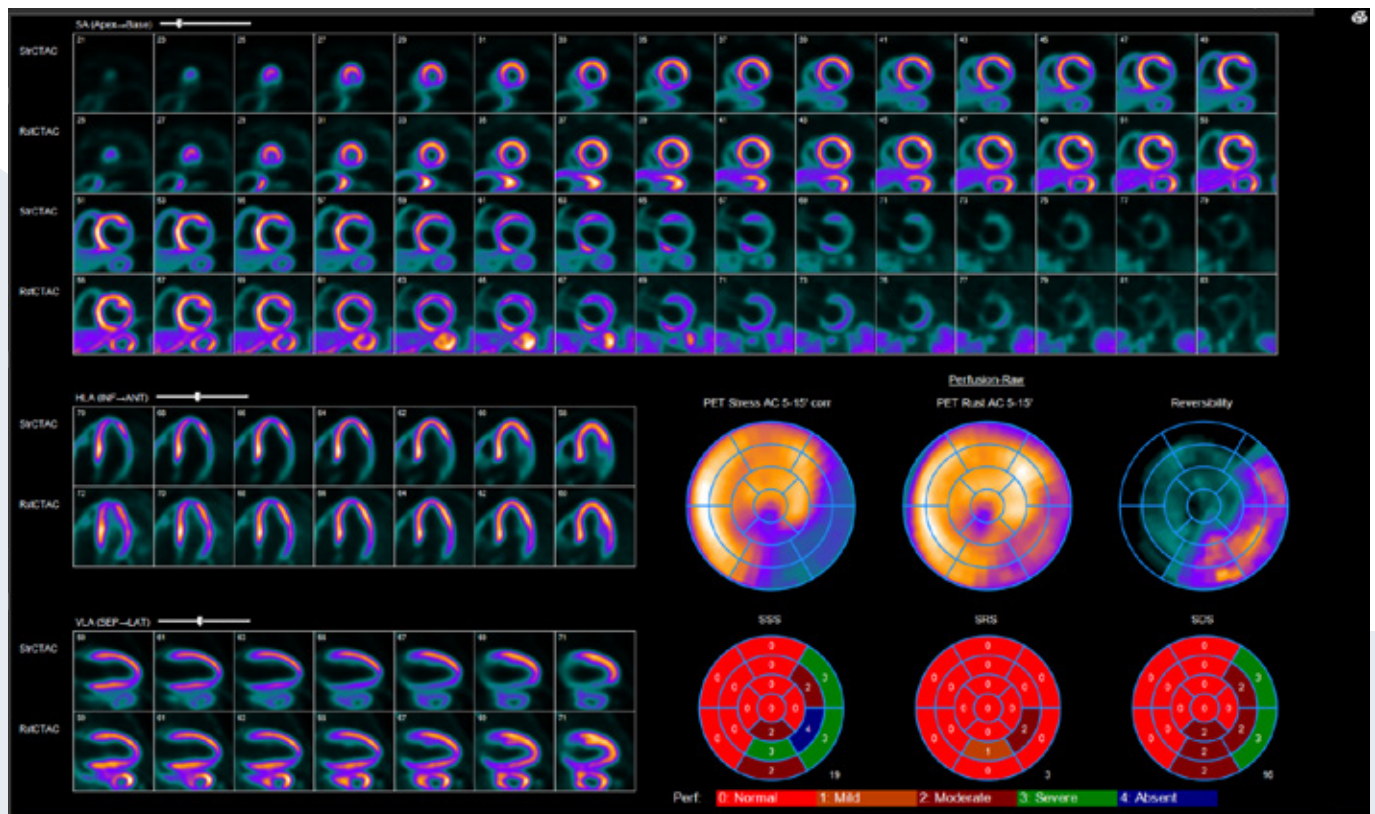
Het scanprotocol dat we hanteren in het UMC Utrecht volgt het protocol van de AURORA-studie. Voor de beeldvorming wordt [^{18}F]flurpiridaz toegediend in een dosis van 110 MBq tijdens de rustfase en 240 MBq tijdens de stressfase. Er wordt een tijdsinterval van 60 minuten aangehouden tussen de rust- en stressbeeldvorming. Alle stressbeeldvorming wordt uitgevoerd met farmacologische stress, waarbij gebruik wordt gemaakt van adenosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 6 minuten continue infusie) of regadenoson (400 μg , langzame toediening). Dit geeft naast de statische beelden de mogelijkheid tot dynamische imaging. Dankzij de halfwaardetijd van [^{18}F]flurpiridaz is het echter ook mogelijk om het onderzoek uit te voeren middels inspanningsergometrie, waarbij enkel statische images kunnen worden verkregen.

De dynamische en statische beelden kunnen vervolgens worden geanalyseerd met behulp van een speciaal softwarepakket voor cardiale PET-analyse, waarin zowel bewegingscorrectie als correctie voor residuele activiteit zijn opgenomen. De gegevens van de dynamische beelden, zowel in rust als tijdens farmacologische stress, kunnen door middel van een drie compartimentenmodel worden gebruikt voor de kwantificatie van de MBF. MBF tijdens stress, uitgedrukt in $\text{ml}/\text{min}/\text{g}$ weefsel, en myocardiale flowreserve ($\text{MFR} = \text{MBF}_{\text{stress}} / \text{MBF}_{\text{rust}}$) kunnen hierdoor gebruikt worden bij de interpretatie van de beelden. Dit geeft de mogelijkheid om de functionele ernst van de coronaire stenose beter te beoordelen. Dit is met name waardevol in situaties waar statische beelden tekortschieten, zoals bij gebalanceerd drievatslijden

en microvasculaire dysfunctie. Harde cut-off waarden voor de MBF en MFR zijn bij gebrek aan validatie niet beschikbaar. Wel weten we vanuit de literatuur dat bij gezonde individuen de MBF in stress hoger is dan $2.3 \text{ ml}/\text{min}/\text{g}$ en de MFR hoger is dan 3.0 (4).

Casus

Een 58-jarige man met een blanco cardiale voorgeschiedenis presenteert zich op de polikliniek cardiologie in verband met per toeval ontdekte ventriculaire extrasystolen. Patiënt heeft geen symptomen. Holteronderzoek toont een prematuur ventriculaire complex (PVC) burden van 10,6%. De PVC's zijn monomorf en lijken een origine te hebben vanuit de inferolaterale wand. De [^{18}F]flurpiridaz PET, zoals weergegeven in figuur 2, toont tijdens stress een perfusiedefect in de inferolaterale wand, hetgeen



Figuur 2. Statische images in stress en in rust.

gedeeltelijk irreversibel is. De summed difference score (SDS), de maat voor reversibiliteit, bedraagt 16. De MBF kwantificatie is weergegeven in tabel 3. De MBF tijdens stress toont in het LCX stroomgebied een waarde van 1.4 ml/min/g met een MFR van 2.2. In de overige stroomgebieden wordt een normale MBF en MFR gezien.

Het beeld past bij ischemie in het LCX stroomgebied, deels irreversibel. Patiënt ging op voor een CAG, welke is weergegeven in figuur 3. De CAG toont een pinpoint stenose in de LCX, welke werd behandeld middels een percutane coronaire interventie (PCI) met goed resultaat.

Casus

Een 67-jarige man presenteert zich op de polikliniek cardiologie in verband met klachten van pijn op de borst bij inspanning. De patiënt heeft een uitgebreide vasculaire voorgeschiedenis, waaronder meerdere TIA's, uitgebreid perifeer vaatlijden waarvoor meerdere stentplaatsingen en een abdominaal aneurysma.

De [^{18}F]flurpiridaz PET, zoals weergegeven in figuur 4, toont tijdens stress enigszins verminderde perfusie in het inferoseptale gebied, hetgeen normaliseert in rust. In de overige wanden zijn geen overtuigende perfusiedefecten zichtbaar. De SDS is in deze casus gelijk aan 1.

De MBF kwantificatie is weergegeven in tabel 4. De MBF tijdens stress toont in alle stroomgebieden een waarde rond de 1.0 ml/min/g met een gemiddelde MFR van 1.2. Voor een dergelijke verlaging van zowel MBF als MFR zijn diverse oorzaken mogelijk, waarbij het van belang is om een inadequate respons op de farmacologische stressor uit te sluiten. Een nuttige indicator om de effectiviteit van de stressor te beoordelen is het zogenaamde 'splenic switch-off sign', dat verwijst naar een verminderde activiteitsstapeling in de milt tijdens de stressfase van de myocardiale perfusie PET-scan. Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door een

Tabel 3. Myocardiale bloodflow kwantificatie.

	^{15}O -water	^{13}N -ammonia	^{82}Rb	^{18}F -flurpiridaz
Halfwaardetijd (min)	2.06	9.96	1.25	109
Productie	Cyclotron	Cyclotron	Generator	Cyclotron
Positron range (mm)	4.14	2.53	8.6	1.03
Resolutie	Gemiddeld	Gemiddeld - hoog	Laag	Hoog
Myocardiale extractie fractie (%)	100	80	65	94



Figuur 3. CAG bij patiënt voor en na PCI.

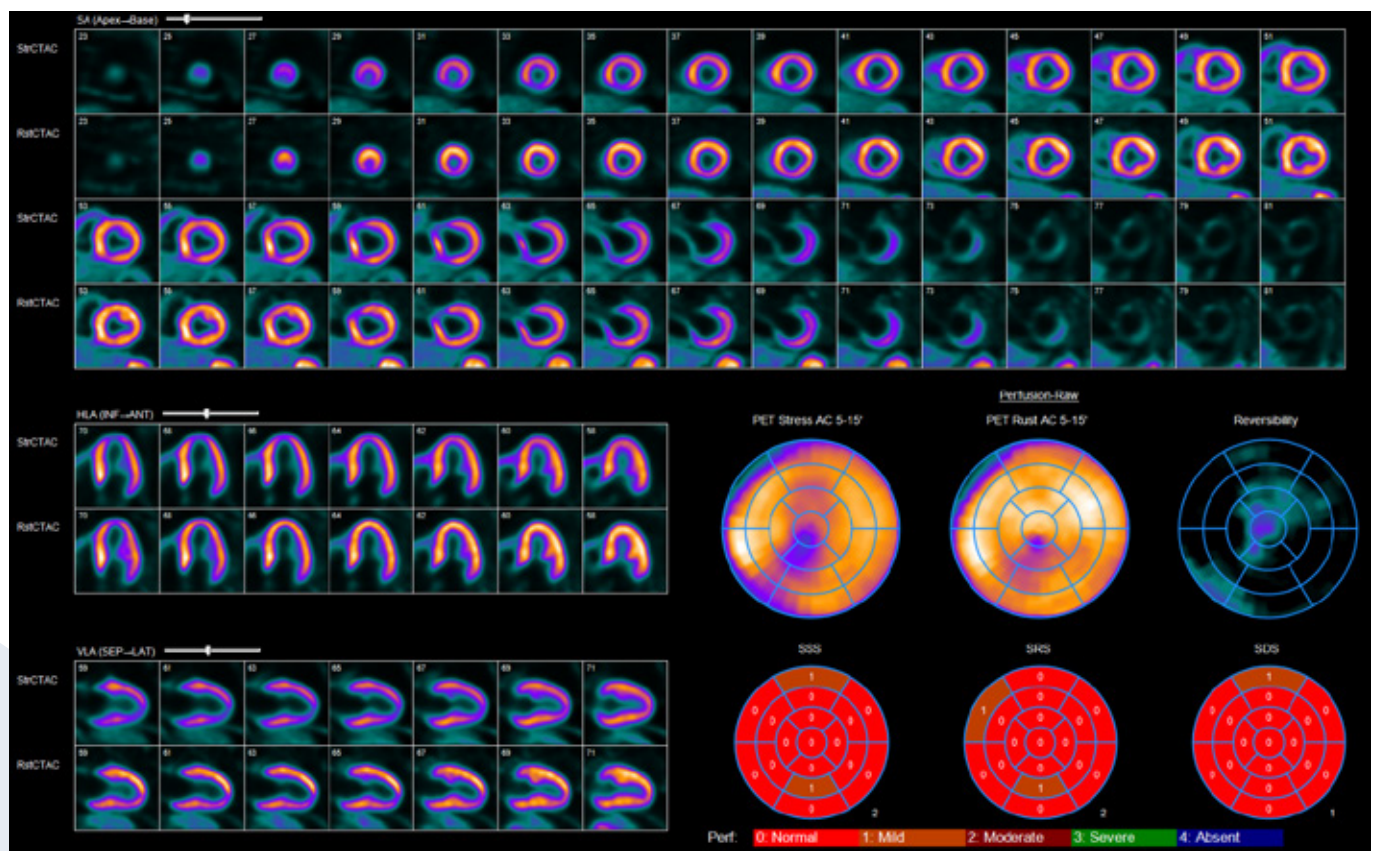
hervreiding van de bloedstroom als reactie op farmacologische stress en wordt beschouwd als een teken van adequate stressinductie. In figuur 5 zien we bij onze patiënt duidelijk verminderde activiteit in de milt ten gevolge van adenosine, hetgeen wijst op een adequate stressrespons. De gated beelden laten daarnaast

een reële verlaging zien van de ejectionfractie tijdens stress; van 65% naar 53%. Al deze bevindingen bij elkaar maken de diagnose driebatslijden het meest waarschijnlijk. De patiënt is doorverwezen voor een CAG. De CAG toonde een chronische totale occlusie van de rechter coronair arterie (RCA) en een significante

stenose van de hoofdstam naar de linker anterior descendens (LAD). De patiënt is nu in de work-up voor een coronaire bypassoperatie (CABG).

Pitfalls bij interpretatie

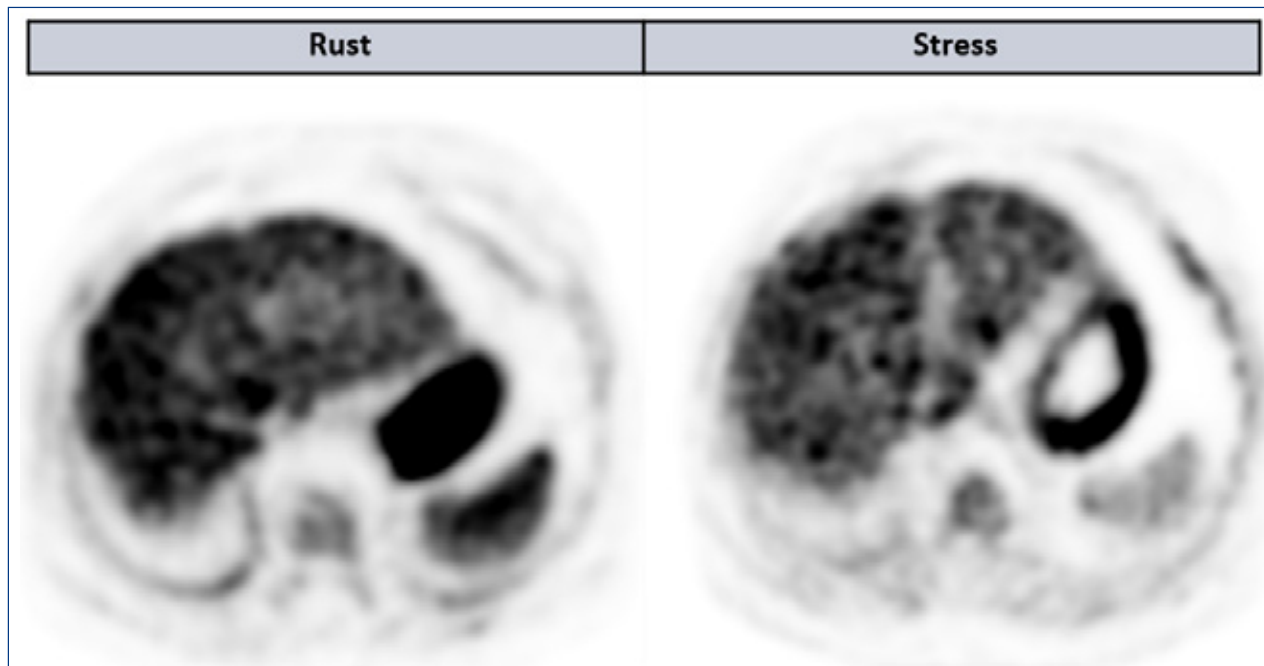
Het is belangrijk om de mogelijke pitfalls te onderkennen wanneer gestart wordt met [^{18}F]flurpiridaz PET



Figuur 4. Statische images in stress en in rust.

Tabel 4. Myocardiale bloodflow kwantificatie.

Stroomgebied	Flow (ml/min/g)		
	MBF stress	MBF rust	MFR
LAD	1.09	0.91	1.19
LCX	1.04	0.96	1.08
RCA	1.04	0.85	1.21
Totaal	1.05	0.89	1.18

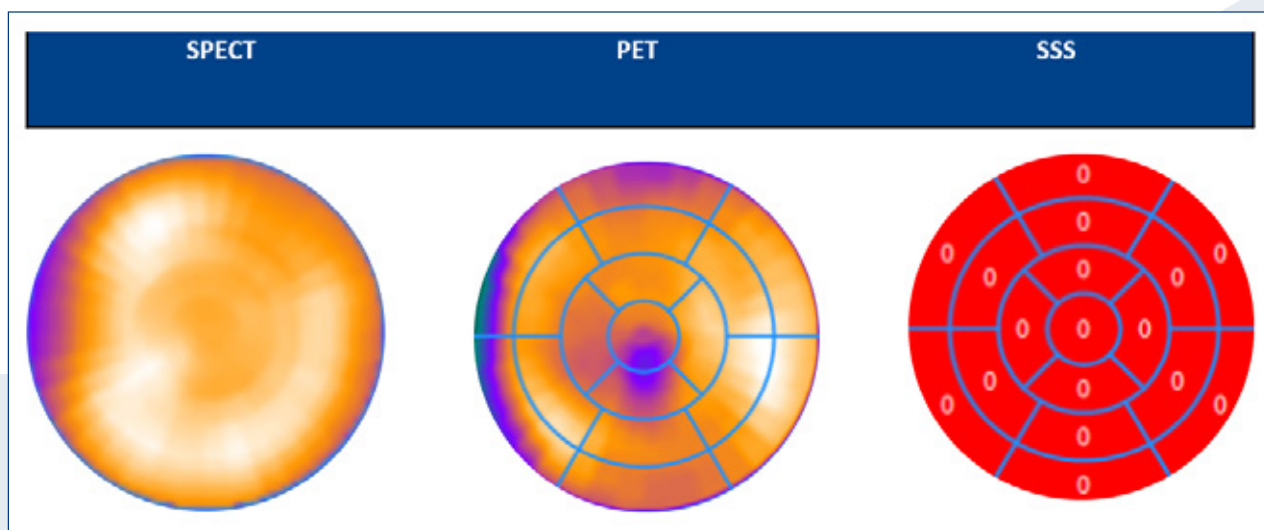


Figuur 5. Splenic switch-off sign; indicatie van een adequate stressrespons.

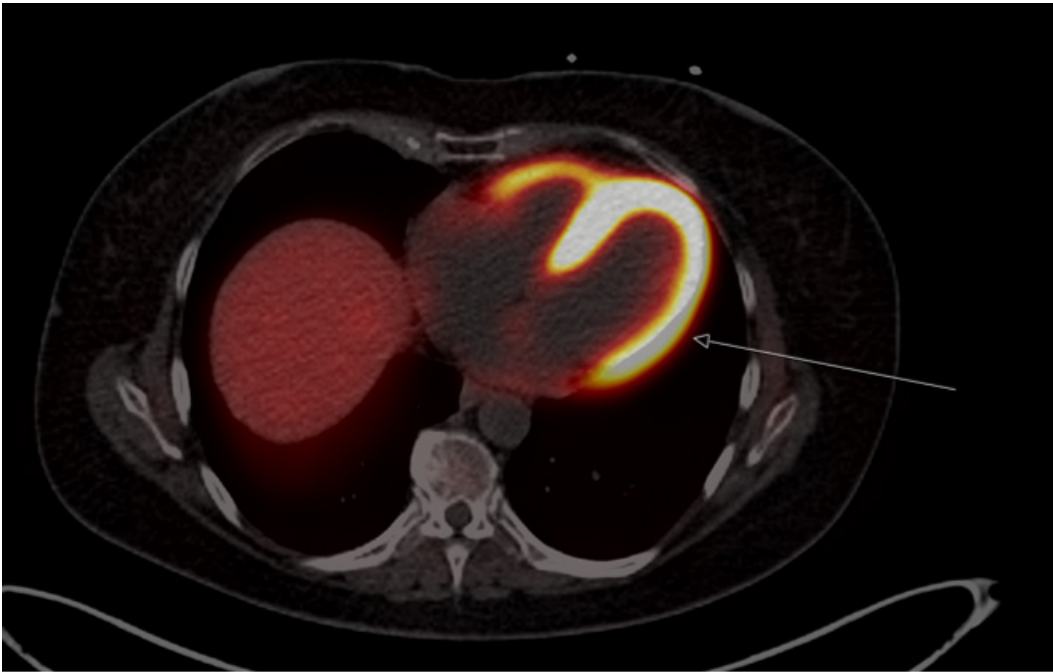
perfusie imaging. Een [^{18}F]flurpiridaz PET studie toont fysiologisch minder activiteit in de apex, als gevolg van apical thinning, hetgeen samenhangt met de hoge resolutie van [^{18}F]flurpiridaz (figuur 6). Deze apical thinning kan makkelijk verkeerd geïnterpreteerd worden, wanneer men

hier niet mee bekend of aan gewend is. Bovendien maakt de hoge resolutie van [^{18}F]flurpiridaz PET de beelden gevoeliger voor patiëntbeweging en ademhalingsbeweging, hetgeen leidt tot typische artefacten in de statische beelden. Hieraan gerelateerd kan er ten gevolge van patiëntbeweging

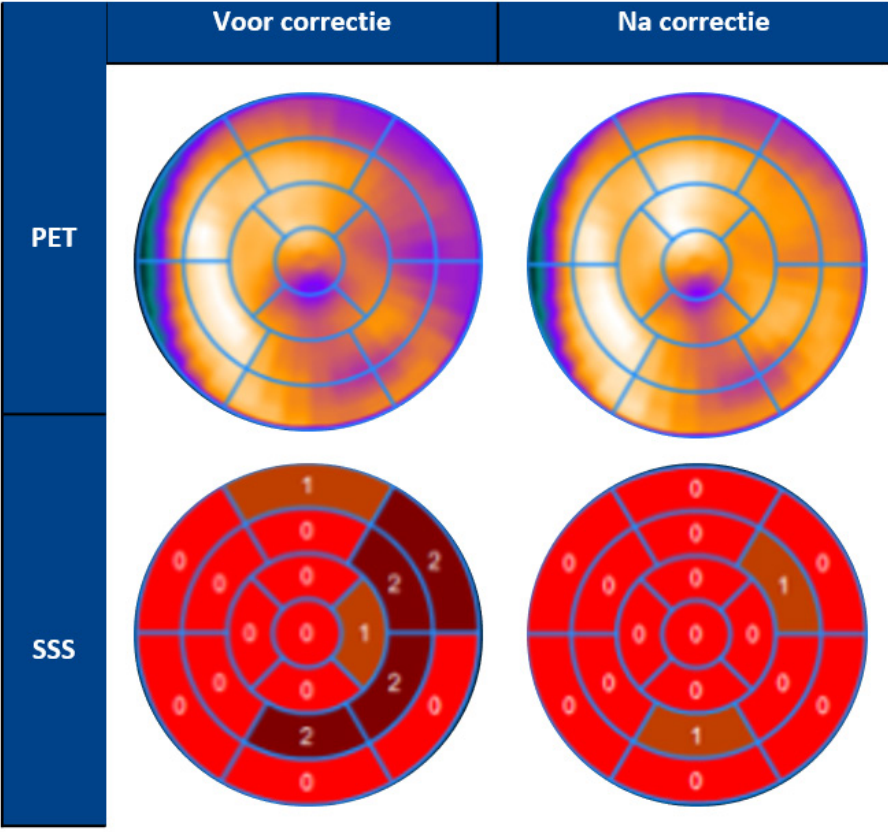
sprake zijn van misregistratie tussen PET en CT, wat leidt tot fout positieve uitslagen. Figuur 7 toont een voorbeeld van misregistratie tussen PET en CT. Dit dient te worden gecorrigeerd op de ruwe data om zodoende een foutieve diagnose van ischemie te voorkomen (figuur 8).



Figuur 6. Polar map van een normale [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-tetrofosmin SPECT studie en een normale [^{18}F]flurpiridaz PET studie. SSS = summed stress score.



Figuur 7. Misregistratie tussen PET en CT, waarbij de laterale wand projecteert in de long.



Figuur 8. Polar map van de [¹⁸F]flurpiridaz PET studie voorafgaand versus na de correctie van de misregistratie.

Limitaties

Op dit moment wordt [^{18}F]flurpiridaz verstrekt op basis van 'named-patient use', hetgeen resulteert in een beperkte productiecapaciteit. Door de huidige beperkte productie is er onvoldoende aanbod om aan de groeiende vraag te voldoen. Dit probleem wordt verder versterkt door het feit dat de goedkeuring van zowel de FDA als de EMA nog in behandeling is. Momenteel is het voor het UMC Utrecht slechts mogelijk om drie patiënten per week te scannen. Daarnaast zijn er op dit moment beperkte softwarepakketten en referentiedata beschikbaar, wat de situatie bemoeilijkt. Er is een dringende behoefte aan validatiestudies voor de kwantificatie van myocardiale bloodflow.

Een andere belangrijke beperking betreft de kosten. Naast de kosten van de tracer zelf, vormen de benodigde of eventueel wenselijke extra opties voor de PET-scanner, zoals ECG-triggering, breath-gating of data-driven motion correction, een financiële investering.

Conclusie

[^{18}F]flurpiridaz biedt mogelijk een oplossing voor centra zonder toegang tot een cyclotron of generator om myocardiale PET/CT met kwantificatie uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van of bekend coronairlijden. Deze tracer biedt een superieure spatiële resolutie vergeleken met SPECT-tracers en ^{82}Rb . Echter, [^{18}F]flurpiridaz heeft ook enkele beperkingen, waarvan de beperkte productiecapaciteit op dit moment de voornaamste is. De verwachting is dat dit zal veranderen zodra het product commercieel beschikbaar wordt. ♦

Referenties

1. Maddahi J, Lazewatsky J, Udelson JE, et al. Phase-III Clinical Trial of Fluorine-18 Flurpiridaz Positron Emission Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 28;76(4):391-401
2. Maddahi J, et al. Flurpiridaz F-18 PET Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;Oct,17;82(16):1598-610
3. Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med*. 2014 Sep;44(5):333-43
4. Moody JB, Poitrasson-Rivière A, Hagio T, et al. Added value of myocardial blood flow using ^{18}F -flurpiridaz PET to diagnose coronary artery disease: The flurpiridaz 301 trial. *J Nucl Cardiol*. 2021 Oct;28(5):2313-29