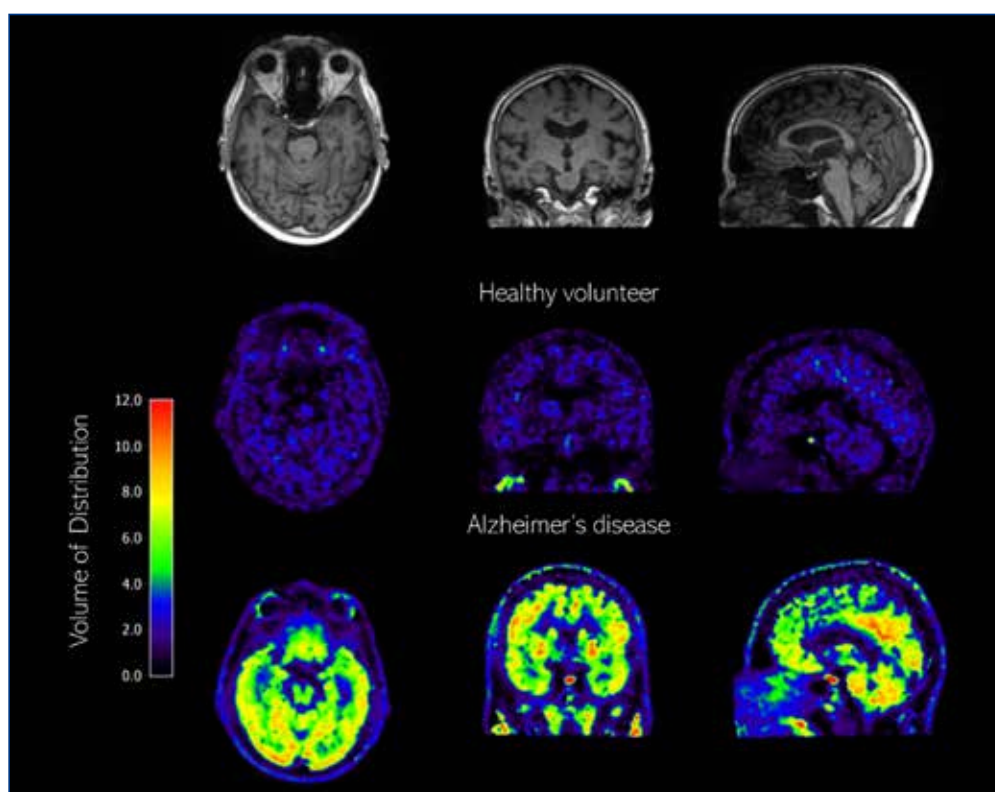


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



**De cardiostraat: functionele en
anatomische sneldiagnostiek bij (verdenking op) coronairlijden**

**De opkomst van grote farmaceuten
in de markt voor radionuclidentherapie**



GE HealthCare

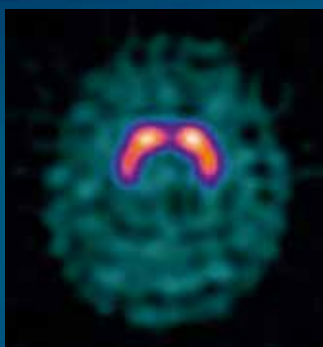
Data-powered detection

For a diagnosis you can count on

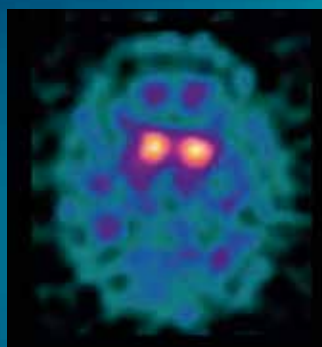
DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

DaTQUANT™
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

Established imaging with DaTSCAN™
Powered by DaTQUANT™



NORMAL SCAN
No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN
Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

VERKORTE BIJSLUITER DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

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

PRESENTATIE Flacon met enkelvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (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 innname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken 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** De patiënt dient voor en na het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo vaak mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste 48 uur na het onderzoek om de stralingsblootstelling te verminderen. Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties 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 toegepaste 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** Joflupaan 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, bupropion, cocaïne, codeïne, dexamfetamine, methylfenidaat, modafinil en fentermine. Serotonine-heropname-reemers zoals sertraline kunnen de binding van joflupaan aan de dopamine transporter verhogen of verlagen. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, bupropion, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische 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 (ED) 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 6 mei 2024; verkorte bijsluiter gedateerd 18 juni 2024

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@gehealthcare.com of Tel. (+31) 040 2991000.

Click here to register for access to our educational webinar platform
<http://bit.ly/4gdloxB>

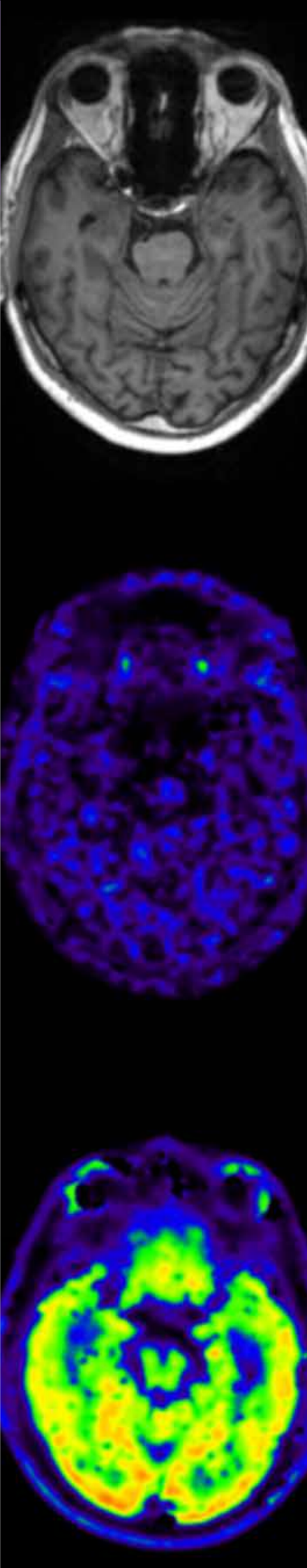
© 2025 GE HealthCare.

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

09-2025 JB00481NL/OS THE NETHERLANDS



INHOUD

BESCHOUWING

De opkomst van grote farmaceuten in de markt voor radionuclidentherapie
J.L. Lavalaye, A.F. van den Hoven

3574

ORIGINEEL ARTIKEL

De cardiostraat: functionele en anatomische sneldiagnostiek
bij (verdenking op) coronairlijden
J.J. Boer, Pieter T.G. Bot

3584

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in oligo-metastatic hormone sensitive prostate cancer
B. Privé

3596

NVNG VOORJAARSSYMPOSIUM 2025

Do you have the guts?

3598

PROEFSCHRIFTEN

[¹⁸F]MC225 and PET: in vivo measurements of the P-glycoprotein function
at the human blood-brain barrier
P. Mossel

3604

Quantification of immuno-PET imaging in cancer
J. Wijngaarden

3606

Quantification of P-glycoprotein function using [¹⁸F]MC225 PET
G. Salvi de Souza

3609

Advancing diagnostics in sarcoidosis and ILD:
FDG-PET and immuno-PET innovations
H. Adams

3612

Multimodale beeldvorming voor het personaliseren van sarcoomzorg
T. Kalisvaart

3614

COLUMN

Jules Lavalaye

3619

IN MEMORIAM

Carmen Maria Melaan
Otto S. Hoekstra

3620

KWF SUBSIDIES

KWF-subsidies voor drie nucleair geneeskundige onderzoeksprojecten

3622

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3626

Noten van verlies en winst

De koffers zijn weer opgeborgen, de laatste zandkorrels zijn uit de schoenen geklopt – kortom: de vakantie is voorbij. En dat betekent dat we er met frisse energie weer vol tegenaan gaan.

In dit nummer verwelkomen we een nieuwe columnist: Jules Lavalaye. Met zijn scherpe pen en relativerende blik zal hij ons de komende edities uitdagen, prikkelen en hopelijk ook aan het lachen maken. Columnisten brengen vaak nét dat andere perspectief dat ons als vakgenoten scherp houdt.

Helaas moeten we ook stilstaan bij verdrietige berichten. Het overlijden van professor Otto Hoekstra laat een grote leegte achter: zijn bijdrage aan de nucleaire geneeskunde was enorm. Ook het plotselinge verlies van onze jonge collega Carmen Melaan maakt diepe indruk. We denken met respect en medeleven aan beiden terug.

Het academische landschap is onveranderd volop in beweging. Er werden de afgelopen maanden meerdere proefschriften verdedigd die de grenzen van ons vak verder verleggen. De samenvattingen in dit nummer geven een indruk van de breedte van het onderzoek: van klinische toepassingen tot fundamentele innovatie. Deze variatie, kenmerkend voor ons vakgebied, werd ook ervaren op de NVNG-vergadering van dit voorjaar in Bunnik, en bood, zoals altijd, een mooie gelegenheid om elkaar bij te praten over lopende projecten, klinische studies en beleidszaken. Een verslag daarvan vindt u verderop in dit nummer.

Bastiaan Privé beschrijft in de rubriek onderzoeker in de kijker de rol van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 bij oligogemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom. Daarnaast willen we graag een fraaie klinische toepassing uitlichten: in het Spaarne Gasthuis wordt inmiddels rubidium ingezet voor snelle cardiologische diagnostiek. Een prachtig voorbeeld van hoe innovaties direct en snel hun weg naar de patiënt vinden.

Tot slot willen we aandacht besteden aan een opvallende ontwikkeling: de opkomst van farmaceutische producenten in de radiofarmacie. Waar dit vakgebied jarenlang vooral in academische en ziekenhuislaboratoria werd gedragen, zien we nu een duidelijke verschuiving naar commerciële partijen. Dit biedt kansen voor bredere beschikbaarheid en verdere standaardisatie, maar roept ook vragen op over onafhankelijkheid, innovatie en kostenbeheersing. Een thema dat ongetwijfeld de komende jaren steeds nadrukkelijker op de agenda zal staan. Misschien nog wel opvallender, is dat het eerste concept van dit artikel, grotendeels tot stand is gekomen met gebruik van kunstmatige intelligentie. Dit kan wellicht gevoelens van afkeer opwekken bij lezers. Hiervan zijn wij ons als hoofdredactie bewust. Echter, wij zijn van mening dat, met de juiste controle van

de accuraatheid van de informatie, een adequate hantering van wetenschappelijke standaarden én een gedegen vermelding van de gebruikte prompts, dit als een vooruitgang voor de wetenschap moet worden gezien. Uiteraard blijft er ruimte voor verbetering. Wij staan open voor uw reflectie.

Een editie met persoonlijke noten van verlies, maar ook aanwinsten in de vorm en inhoud. De vakantie ligt achter ons: tijd om weer met volle kracht vooruit te gaan.

Ben Bulten & John de Klerk



John de Klerk & Ben Bulten

Coverfoto bijschrift:

[¹⁸F]MC225 PET bij de ziekte van Alzheimer, proefschrift P. Mossel.

De opkomst van grote farmaceuten in de markt voor radionuclidentherapie

J.L. Lavalaye, MD, PhD; A.F. van den Hoven, MD, PhD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

Inleiding

Radionuclidentherapie – het behandelen van ziekten met radioactief gelabelde verbindingen – is bezig aan een opmars. Deze therapievorm maakt gebruik van moleculen (bijvoorbeeld een peptide of antilichaam) die een radioactief nuclide naar tumorcellen brengen, waardoor straling zeer gericht in de tumor wordt afgegeven. Dit leidt tot effectieve vernietiging van kankercellen met relatief beperkte bijwerkingen vergeleken met traditionele behandelmethoden. Voordelen zijn de vaak minimale bijwerkingen, met potentieel langdurige responsen. Dit maakt radionuclidentherapie tot precisiegeneeskunde die aantrekkelijk is voor zowel klinici als farmaceutische bedrijven.

Lange tijd was dit veld een niche binnen de nucleaire geneeskunde, met toepassingen zoals ^{131}I (jodium-131) bij schildklieraandoeningen al sinds de jaren 1940. Grote farmaceutische bedrijven aarzelden aanvankelijk om in te stappen, mede door logistieke uitdagingen (productie, korte halfwaardetijden) en beperkte marktvolumes. Recentelijk is hier verandering in gekomen: grote farmaceuten investeren nu miljarden om radionuclidentherapieën te ontwikkelen of overnames te doen. Deze trend wordt gevoed door klinische successen van nieuwe radiofarmaca en de verwachting dat radionuclidentherapie een vast onderdeel van de oncologische zorg kan worden.



Branche-analyses ramen dat de wereldwijde radionuclidentherapiemarkt de komende tien jaar explosief groeit: van ongeveer \$6,3 miljard nu naar meer dan \$13 miljard rond 2030 (1). In dit artikel belichten we de historische ontwikkeling van radionuclidentherapie, recente toetreding van grote farmabedrijven, huidige markttrends en een toekomstverwachting. De focus ligt daarbij breed op alle therapeutische radionucliden en diverse tumortypen,

zonder te diep in te zoomen op specifieke tracers of indicaties.

Historische ontwikkeling van radionuclidentherapie

De oorsprong van radionuclidentherapie ligt in de vroege nucleaire geneeskunde. Al in de jaren '40 werd ^{131}I ingezet tegen hyperthyreoïdie en schildklierkanker, de eerste gerichte radionuclidenbehandeling. In de daaropvolgende decennia bleef het arsenaal beperkt tot enkele

toepassingen (zoals [⁸⁹Sr]Sr-chloride en [¹⁵³Sm]Sm-EDTMP voor botmetastasen) en was de farmaceutische industrie nauwelijks betrokken; radiofarmaca werden vaak in academisch verband ontwikkeld.

Doorbraak en tegenslag (jaren 2000)

Rond de eeuwwisseling kwam de eerste generatie radio-immunotherapieën (RIT) op de markt voor non-Hodgkin lymfoom. Dit betrof antilichamen tegen CD20 gekoppeld aan radionucliden: ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) en ¹³¹I-tositumomab (Bexxar), goedgekeurd in 2002-2003. Deze pionierende RIT's toonden aan dat gerichte radionucliden tumorcellen kunnen doden waar chemotherapie faalde. Grote farmaceuten stonden toen aan de wieg – Zevalin werd oorspronkelijk ontwikkeld door IDEC/ Schering en Bexxar door Corixa, overgenomen door GlaxoSmithKline. Commercieel bleken ze echter teleurstellend. Analisten voorspelden indertijd >\$100 miljoen jaarlijkse omzet voor Zevalin, maar in werkelijkheid behaalde het in het eerste decennium slechts ongeveer \$15 tot 30 miljoen per jaar. Minder dan 10% van de in aanmerking komende patiënten kreeg uiteindelijk een van deze therapieën (1).

Belangrijke obstakels waren de complexe logistiek als gevolg van de vereiste coördinatie tussen hematologen, nucleair geneeskundigen en organisatie in het ziekenhuis enerzijds, en financiële prikkels anderzijds: oncologen verloren inkomsten wanneer patiënten verwezen werden voor radionuclidentherapie, wat de doorverwijzing remde. Daarbij was er verwarring bij aanvragers over de beschikbaarheid van twee verschillende middelen, met twee verschillende radionucliden. Dit leidde tot discussie welke effectiever

was, een vraagstuk dat nu ook weer speelt bij lutetium of actinium PSMA-therapie. Daarbij kwam de discussie over dosimetrie op: kun je volstaan met een standaard dosis of moet eerst met dosimetrie de optimale dosis bepaald worden? Deze discussie speelt nu ook bij [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie. Door deze tegenvallers trokken grote farmaceuten zich halverwege de jaren 2000 grotendeels terug uit dit domein, en Bexxar werd uiteindelijk van de markt gehaald.

Heropleving (eind 2000- 2010)

Ondanks deze struikelblokken ging de ontwikkeling door in gespecialiseerde bedrijven en academische centra. Een mijlpaal was de introductie van ²²³Ra-dichloride (radium-223, merknaam Xofigo). Deze alfa-emitter werd in 2013 goedgekeurd voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom met botmetastasen.(2) Het Duitse Bayer, een van de weinige big pharma's die destijds actief was in radiofarmaca, ontwikkelde Xofigo samen met het Noorse Algeta en verwierf in 2014 volledige rechten via een overname van \$2,9 miljard. In 2014, het eerste volledige verkoopjaar, haalde Xofigo al ongeveer €290 miljoen omzet en piekte op €408 miljoen in 2017, een respectabel resultaat maar geen blockbuster. De inzet van een alfastraler betekende wel een proof-of-concept dat radionuclidentherapie potentieel krachtiger kon zijn. Helaas stagneerde de Xofigo groei daarna, mede door nieuwe concurrerende niet-radioactieve medicijnen voor prostaatkanker en een tegenvaller: een combinatiestudie (ERA-223) in 2019 van ²²³Ra met abiraterone en prednison moest voortijdig stoppen wegens verhoogde bijwerkingen (3). Dit illustreerde dat radionuclidentherapie zorgvuldig geïntegreerd moet worden met andere behandelingen.

Theranostische revolutie (2015-2020)

De echte renaissance van radionuclidentherapie kwam met het concept theranostics: dezelfde target gebruiken voor diagnose (met een PET-tracer) en therapie (met een bestralend nuclide). Pionierend hierin was [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera), een lutetium-177 gelabeld peptide gericht tegen somatostatinerceptoren op neuro-endocriene tumoren (NET). Deze behandeling werd aanvankelijk ontwikkeld in academische ziekenhuizen (zoals het Erasmus MC) en vervolmaakt door het Franse biotechbedrijf Advanced Accelerator Applications (AAA). De fase III NETTER-1 studie toonde een fraai resultaat: toevoeging van Lutathera aan standaardzorg verminderde het risico op tumorgroei of dood met 79% vergeleken met standaardtherapie alleen (5). In 2017 kreeg Lutathera EU-goedkeuring, gevolgd door FDA-goedkeuring in 2018: een doorbraak voor het veld (2). Voor het eerst was er een radioligand met overtuigend klinisch voordeel én commercieel potentieel. AAA, de ontwikkelaar, werd eind 2017 door Novartis overgenomen voor \$3,9 miljard. Novartis zag radionuclidentherapie als een veelbelovende pijler en versterkte zijn positie direct daarna met de acquisitie van Endocyte in 2018 voor \$2,1 miljard (4). Endocyte bezat de rechten op een [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-ligand gericht tegen prostaatkanker – later ontwikkeld tot [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto). Hiermee positioneerde Novartis zich als de voortrekker in deze opkomende markt.

Parallel aan Novartis' investeringen brachten diverse groepen nieuwe radiotracers in klinische ontwikkeling. Het principe van *radiotheranostiek* werd ook uitgebreid naar andere tumortypen: PSMA-PET therapie voor prostaatacarcinoom, maar ook

experimenten met bijvoorbeeld fibroblast activeringsproteïne (FAP) target voor diverse tumoren. In 2021-2022 volgde de beloning: de fase III VISION-studie bevestigde dat [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de overleving bij gemetastaseerd prostaatscarcinoom significant verbetert (5). De FDA en EMA keurden deze PSMA-radioligand in 2022 goed als Pluvicto (1).

Daarmee waren er twee belangrijke radionuclidetherapieën op de markt (Lutathera en Pluvicto), beide onder de vlag van Novartis. Deze successen toonden dat radionuclidetherapie niet alleen werkt bij zeldzame tumoren, maar ook bij grote indicaties zoals prostaatkanker – wat de aandacht trok van de hele farmaceutische industrie.

Grote farmaceutische spelers betreden de markt

Vanaf circa 2018 ontstond er een golf van interesse en overnames in de radiofarmaconsector. Grote farmaceuten die

voorheen afzijdig bleven, zagen nu kans om in te stappen via acquisities van gespecialiseerde radionuclidetherapie bedrijven of via eigen R&D-initiatieven. Hieronder bespreken we de belangrijkste spelers en hun strategieën.

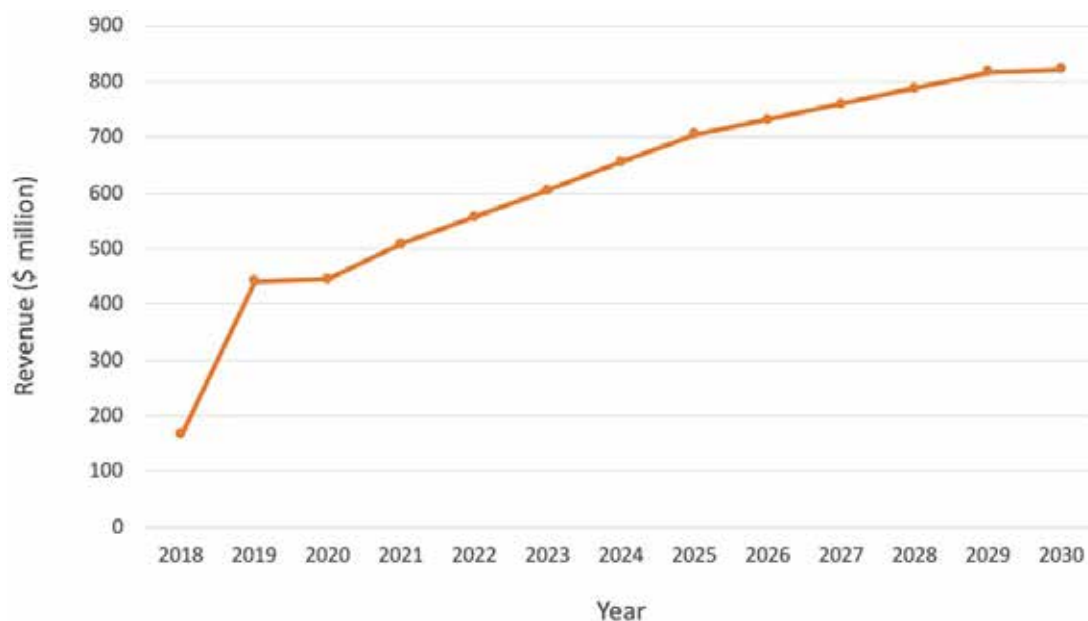
Novartis: voorloper en portfolio-uitbouwer

Novartis is de duidelijke koploper in radionuclidetherapie (4). Door de overnames van AAA en Endocyte beschikt het over twee commercieel verkrijgbare producten, Lutathera voor neuro-endocriene tumoren en Pluvicto voor gemetastaseerd prostaatscarcinoom. Belangrijker nog: Novartis heeft fors geïnvesteerd in een wereldwijd netwerk van productie- en R&D-faciliteiten voor radioliganden, iets wat nieuwe concurrenten moeten zien in te halen.

Ondanks de voorloper positie zit Novartis niet stil. Het bedrijf breidt agressief uit via zowel interne

ontwikkeling als gerichte overnames. In mei 2024 bijvoorbeeld nam Novartis het Amerikaanse Mariana Oncology over voor \$1 miljard (4). Mariana ontwikkelt een actinium-225 gebaseerde radioligand (MC-339) gericht op kleincellig longcarcinoom. Deze acquisitie geeft Novartis toegang tot alfastralingstechnologie. Novartis heeft zelf ook een nieuwe α-emitter in de pijplijn: AAA-817, een actinium gelabelde PSMA-ligand als opvolger van Pluvicto. Twee fase III-studies hiermee zijn recentelijk gestart.

Parallel daaraan onderzoekt Novartis uitbreidingen van indicaties voor de bestaande middelen. Zo wordt Pluvicto getest in een vroeger ziektestadium (bij prostaatkanker patiënten vóór chemotherapie). Als dit wordt goedgekeurd, zou dat de weg openen om radionuclidetherapie vroeger of in combinatie met chemotherapie in te zetten, waardoor het echt een nieuwe pijler van



Figuur 1. Geschatte wereldwijde omzetgroei van Lutathera ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE) vanaf de marktintroductie in 2018 t/m de prognose voor 2030 (in miljoenen \$). Lutathera bereikte in 2020 ongeveer \$445 miljoen omzet en ongeveer 5.000 behandelde patiënten; analisten verwachten een piek >\$800 miljoen na 2025 (1). Het succes van Lutathera bevestigde de commerciële levensvatbaarheid van radionuclidetherapie en stimuleerde verdere investeringen.

kankerzorg kan worden. Novartis zelf schat het omzetpotentieel van zijn radioligand kandidaten (in klinische en preklinische fase) op \$10 miljard (4). Daarmee is duidelijk dat men bij Novartis gelooft dat radionuclidentherapie een mainstream behandelmodaliteit kan worden in meerdere tumortypen. Zo noemt men expliciet ook borst- en longkanker als toekomstige doelen.

Bayer: van Xofigo naar gerichte alfaradionucliden

Bayer was samen met Novartis een vroege grote speler dankzij Xofigo. Zoals genoemd kwam Xofigo ($^{223}\text{RaCl}_2$) in 2013 op de markt voor botmetastasen bij prostaatkanker. Hoewel de omzetontwikkeling bescheiden bleef, heeft Bayer de intentie getoond om verder te bouwen aan de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca.

Het bedrijf sloot in 2023 een samenwerkingsdeal met Bicycle Therapeutics om gerichte radionucliden te ontwikkelen op basis van synthetische peptiden. Bayer heeft tot \$1,7 miljard aan doelgerelateerde betalingen in het vooruitzicht gesteld (2). Deze deal geeft toegang tot Bicycle's speciale peptideplatform, waarmee Bayer verschillende vormen van kanker met radionucliden wil gaan behandelen. Daarnaast heeft Bayer intern twee nieuwe radiofarmaca in klinische fase: [^{225}Ac]Ac-Pelgifatamab en [^{225}Ac]Ac-PSMA-Trillium, beide actinium-225 gelabelde middelen voor uitgezaaide prostaatkanker. Hiermee stapt Bayer, net als Novartis, in de richting van α -emitter therapieën. Actinium-225 is een zeer krachtige emitter met ultrakorte reikwijdte, ideaal voor het doden van micrometastasen. Bayers focus op deze nucliden sluit aan bij de trend dat α -stralers worden gezien als de volgende generatie radionuclidentherapeutica vanwege

hun hogere potentie vergeleken met β -stralers.

Nieuwe toetreders in 2023-2024: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly

De meest opvallende ontwikkeling van de afgelopen twee jaar is dat meerdere top-10 farmaceuten haast tegelijk de radionuclidentherapiemarkt hebben betreden via overnames ter waarde van miljarden dollars (6,7). Deze golf bevestigt dat de big pharmawereld radionuclidentherapie beschouwt als een belangrijke groeikans in oncologie. We lichten de belangrijkste deals en plannen toe:

- **Eli Lilly** - *koopt zich in en vormt allianties*
Lilly maakte in oktober 2023 bekend voor \$1,4 miljard het Amerikaanse Point Biopharma over te nemen (2). Point Biopharma was een bedrijf met focus op klinisch onderzoek, met onder meer PNT2002, een [^{177}Lu]Lu-PSMA-therapie voor prostaatkanker in fase III, en een breed preklinisch programma waaronder een pan-kanker *FAP- α* -gerichte radioligand (8). Lilly verwierf hiermee in één klap een gevorderd ontwikkelingspad. Hoewel de eerste fase III resultaten van PNT2002 in de SPLASH studie iets minder spectaculair waren dan gehoopt (29% reductie in progressie/sterfte risico versus controle) (9), zet Lilly onverminderd in op deze middelen, en registratiedossiers worden voorbereid. Naast de Point-acquisitie is Lilly actief met *samenwerkingen*: in mei 2024 sloot Lilly een deal met Aktis Oncology. Kort daarop, in juli 2024, ging Lilly een strategische alliantie aan met Radionetics Oncology (2). Lilly's aanpak is dus tweeledig: enerzijds meteen een *late-stage* product kopen (Point), anderzijds breed investeren in *early-stage* platformen om een

duurzame eigen R&D afdeling op te bouwen op dit gebied. Vanuit Point kreeg Lilly ook PNT2001, een PSMA-ligand met ^{225}Ac (fase I lopend) en PNT2003 ([^{177}Lu]Lu-DOTATATE voor NET, vergelijkbaar met Lutathera) in handen.

- **Bristol Myers Squibb (BMS)** - *actinium-platform voorop*
BMS zette als eerste van de nieuwkomers een megadeal neer. In december 2023 kondigde BMS de overname aan van RayzeBio voor \$4,1 miljard (2). RayzeBio, een biotech uit Californië, geldt als pionier in het toepassen van ^{225}Ac in geneesmiddelen. Met de overname kreeg BMS het volledige RayzeBio ontwikkelingspad in handen, inclusief het leidende product RYZ-101. RYZ-101 is een ^{225}Ac -gelabeld peptide dat net als Lutathera op somatostatine-receptoren (SSTR2) aangrijpt. Dit middel bevindt zich al in fase III voor GEP-NET en in fase I voor bijvoorbeeld borstkanker en kleincellig longcarcinoom. BMS verwacht dat RYZ-101 mogelijk de eerste ^{225}Ac -therapie op de markt kan worden in de VS als de trials succesvol zijn. Daarnaast kreeg BMS RYZ-801 erbij, een actinium-peptide tegen GPC3 voor leverkanker (fase I lopend).
- **AstraZeneca (AZ)** - *gerichte radiofarmaca als toekomstpijler*
Ook AstraZeneca, een Brits-Zweeds farmaconcern, heeft recent de sprong gewaagd. In maart 2024 kondigde AZ de acquisitie aan van Fusion Pharmaceuticals (Canada) voor een bedrag tot \$2,4 miljard. Via deze overname verwerft AstraZeneca twee belangrijke klinische projecten. De eerste is FPI-2265, een klein molecuul dat zich bindt aan PSMA en gelabeld

is met ^{225}Ac – bedoeld voor prostaatkanker (mCRPC). Dit is het speerpunt van Fusion, momenteel in een fase II studie (AlphaBreak trial). Daarnaast krijgt AZ AZD-2068 (voorheen Fusions tweede project) erbij, een ^{225}Ac -radioconjugaat gericht tegen EGFR/c-MET, in fase I voor diverse solide tumoren.

- Naast bovenstaande giganten zijn er andere grote farmabedrijven die op kleinere schaal hun interesse tonen. Zo is de Duitse tak van Merck (Merck KGaA) in 2023 een samenwerking gestart met **Telix Pharmaceuticals** om combinatiestudies te doen met Telix' radiotracers en immunotherapie (10). Ook van bijvoorbeeld **Pfizer**, **Sanofi** en

Johnson & Johnson is bekend dat ze intern onderzoek doen of kleine investeringen hebben in theranostics, hoewel zij tot op heden nog geen grote deals hebben gesloten in dit veld. De algemene trend is duidelijk: waar radionuclidetherapie ooit het domein was van niche-biotech en academie, staan nu de big pharma spelers in de rij om hun positie veilig te stellen,

Tabel 1. Wetenschappelijke status van key therapeutische radiofarmaca per sponsor.

Sponsor	Radiofarmacon	Lead-indicatie	Huidige fase	NCT-nummer
Novartis	^{225}Ac -PSMA-R2 (AAA-802)	mHSPC & pre-treated mCRPC (PSMA ⁺)	I/II (SatisfAction)	NCT05983198
Novartis	^{225}Ac -PSMA-617 (AAA-817)	PSMA ⁺ metastatisch castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC)	III (AcTFirst)	NCT06855277
Bayer	^{225}Ac -PSMA-Trillium (BAY 3563254)	PSMA ⁺ mCRPC	I (PANThA)	NCT06217822
Eli Lilly / POINT	^{225}Ac -PSMA-62 (PNT2001)	PSMA ⁺ oligometastatisch hormoon-gevoelig & castratie-resistent prostaatcarcinoom	I/II (ACCEL)	NCT06229366
Eli Lilly / POINT	^{177}Lu -octreotate (PNT2003)	SSTR ⁺ gastro-entero-pancreatische NETs	Registrerend single-arm onderzoek (OZM-067)	NCT02743741
BMS / RayzeBio	^{225}Ac -DOTATATE (RYZ-101)	SSTR ⁺ GEP-NETs na eerder ^{177}Lu -therapie	III (ACTION-1)	NCT05477576
BMS / RayzeBio	^{225}Ac -GPC3-peptide (RYZ-801)	GPC3 ⁺ irresectabel hepatocellulair carcinoom	I/1b	NCT06726161
AstraZeneca / Fusion Pharmaceuticals	^{225}Ac -PSMA-I&T (FPI-2265)	PSMA ⁺ mCRPC na ^{177}Lu -RLT	II/III (AlphaBreak)	NCT06402331
AstraZeneca / Fusion Pharmaceuticals	^{225}Ac -FPI-2068 (AZD-2068)	EGFR/c-MET-positieve gevorderde solide tumoren	I (first-in-human)	NCT06147037
Telix	^{177}Lu -rosopatamab (TLX591)	PSMA ⁺ mCRPC	III (ProstACT GLOBAL)	NCT04876651
Telix	^{177}Lu -girentuximab (TLX250)	CAIX-exprimerende solide tumoren / ccRCC	I (STARSTRUCK dose-finding)	NCT05868174

hetzij via koop van innovators, hetzij via partnerships of interne ontwikkelingsprogramma's.

Zie tabel 1 voor een overzicht van de key radiofarmaca per farmaceutisch bedrijf.

Marktanalyse: groei, trends en uitdagingen

De entree van grote farmaceuten gaat hand in hand met een enorme groei van de markt voor radionuclidentherapie. Waar de huidige wereldwijde marktwaarde in 2023 geschat wordt rond de \$6 à 7 miljard, voorzien analisten een stijging tot ruim \$13 miljard tegen 2030 (1). Dit komt neer op een jaarlijks groeipercentage (CAGR) van ongeveer 13%: een van de hoogste binnen de farmaceutische industrie. Ter vergelijking: de totale nucleaire geneeskunde markt (inclusief diagnostische radiofarmaca) zou richting \$24 miljard gaan in 2030, dus therapie vormt daarbinnen een steeds groter aandeel. De interesse van investeerders is navenant toegenomen: alleen al tussen 2019 en 2022 haalden ten minste elf startups in α -emitters samen ongeveer \$1,2 miljard op aan kapitaal (1). Bovendien hebben grote bedrijven in 2023-2024 gezamenlijk meer dan \$10 miljard uitgegeven aan acquisities in deze sector. Duidelijk is dat er een nieuw goldrush-gevoel heerst in radiofarmaca-land.

Waarom deze groeispurt? Enkele factoren kunnen dit verklaren:

- **Klinisch succes**
De sterke data van Lutathera en Pluvicto hebben bewezen dat radioliganden écht werken en levens verlengen. Waar een eerdere generatie (Zevalin/Bexxar) faalde om praktijkimpact te maken, zien we nu dat ziekenhuizen Lutathera massaal hebben omarmd (in 2021 ongeveer 450 centra wereldwijd

met Lutathera-behandelingen). Pluvicto, hoewel pas net goedgekeurd, is eveneens sterk in opkomst (Novartis kampte zelfs met tijdelijke productietekorten vanwege hoge vraag in 2022). Analisten verwachten dat zowel Lutathera als Pluvicto een blockbuster-status (> \$1 miljard omzet/jaar) kunnen halen binnen enkele jaren. Dit heeft het vertrouwen van grote farmaceuten en investeerders enorm versterkt.

- **Breed toepasbaar platform**
Radioligandtechnologie is in zekere zin platformtechnologie: door een andere targeting vector of ander nuclide te kiezen, kun je nieuwe indicaties aanpakken. Farmabedrijven zien de mogelijkheid om hun bestaande oncologische portfolio uit te breiden met radiofarmaca die bijvoorbeeld na hun immunotherapie of kinaseremmer ingezet kunnen worden, of met deze oncolytica gecombineerd kunnen worden. Bovendien past theranostics in de trend van gepersonaliseerde geneeskunde: patiënten selecteren via diagnostische imaging en vervolgens gericht behandelen. Dat maakt de markt aantrekkelijk: het gaat niet om één enkel medicijn, maar om een hele klasse van producten met veel groeimogelijkheden.
- **Technologische vooruitgang**
De afgelopen jaren zijn er grote verbeteringen in chelator-chemie, targeting vectoren (ontwikkeling van stabiele peptiden, kleinere antilichaamfragmenten, etc.) en productie van isotopen. ^{177}Lu is inmiddels ruimer beschikbaar via nucleaire reactoren en generatoren, en er zijn investeringen

gaande om de productie van zeldzamere nucliden als ^{225}Ac op te schalen (8). Ook automatisering in radiofarmacie (synthesemodules) en betere ziekenhuisinfrastructuur maken het haalbaarder om op grotere schaal patiënten te behandelen. Dit alles vermindert drempels die vroeger afschrikten.

- **Marktdrivers**
De vergrijzing en toenemende kankerincidentie wereldwijd creëren een grotere patiëntengroep die baat kan hebben bij extra behandelopties. Daarnaast groeit de bekendheid en acceptatie van radionuclidentherapie. Waar vroeger angst voor straling vaak de publieke opinie beïnvloedde, wordt deze mindset nu positiever dankzij succesvolle verhalen (bijvoorbeeld NET-patiënten die dankzij Lutathera jarenlange controle hebben). Meer nucleair geneeskundigen en oncologen raken vertrouwd met deze behandelingen, wat de implementatie versnelt.

Toch zijn er ook uitdagingen en beperkende factoren waar zowel industrie als zorgsector rekening mee moeten houden:

- **Supply chain & productie**
Radiofarmaca vallen of staan bij tijdige beschikbaarheid van verse isotopen. Veel therapeutische nucliden hebben korte halfwaardetijden (uren tot dagen), dus productie-, transport- en toedieningsketens moeten naadloos op elkaar aansluiten. Dit is een aspect waarop nieuwe spelers zich gemakkelijk verkrijken. Steffen Schuster (CEO van ITM Radiopharma) waarschuwde dat men de complexiteit van de supply chain en de korte halfwaardetijden niet

moet onderschatten (11). Een radiofarmacon moet vaak binnen dagen of zelfs uren na productie bij de patiënt zijn, anders vervalt de dosis deels. Dat vereist investeringen in reactoren/ cyclotrons, gespecialiseerde productie-eenheden, gekoeld transport en snelle distributie naar ziekenhuizen. Sommige isotopen zoals ^{225}Ac zijn nog schaars – de beschikbaarheid is zelfs nu al een beperkende factor voor klinische studies. Grote farmaceuten als Novartis en BMS hebben dit ondervangen door een eigen productie op te zetten of partnerfaciliteiten te versterken. Ook publieke initiatieven (bijvoorbeeld nieuwe onderzoeksreactoren zoals PALLAS in Nederland) zullen cruciaal zijn om aan de toekomstige vraag te voldoen.

- **Menselijk kapitaal en infrastructuur**

Radionuclidentherapie kan niet in elk ziekenhuis zomaar worden ingevoerd. Het vergt een gekwalificeerd team (nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, radionuclidenapothekers, opgeleide verpleging) en de benodigde vergunningen op de afdeling. In veel landen is het aantal centra dat therapeutische radiofarmaca mag toedienen nog beperkt. Zo stelde Schuster dat ziekenhuizen hun afdelingen nucleaire geneeskunde zullen moeten uitbreiden en upgraden om te kunnen participeren in grootschaliger trials en behandelingen (8). Voor big pharma betekent dit dat markttuitbreiding samenhangt met educatie en investeringen in de zorginfrastructuur. Men signaleert dat op dit moment nog niet alle oncologen en patiënten goed geïnformeerd

zijn over radionuclidentherapie (2). Het overwinnen van die onbekendheid, door voorlichting, training en het aantonen van goede uitkomsten, is essentieel om het aantal verwijzingen te laten groeien.

- **Regelgeving en vergoeding**

Radioactieve geneesmiddelen vallen vaak onder strenge regelgeving (zowel geneesmiddelentoeelating als stralingsveiligheid). De trajecten om goedkeuring te krijgen kunnen complex zijn. Daarnaast moet de vergoeding op orde zijn: als verzekeraars/overheden de relatief hoge kosten (vaak > €50.000 per behandeling) niet willen dekken, kan dat de adoptie remmen. In het verleden speelden financieringsprikkel al een rol bij het mislukken van Zevalin/Bexxar. Nu, met big pharma aan boord, is er meer lobby kracht om vergoedingen te realiseren, maar het blijft een aandachtspunt per land/regio.

- **Concurrentie en combinatiebehandelingen**

De oncologie ontwikkelt zich razendsnel. Radionuclidentherapie zal zijn plek moeten vinden tussen andere innovaties (immunotherapie, CAR-T, bispecifieke antilichamen, et cetera). Zo was een factor bij Xofigo's stagnatie dat er ineens meerdere nieuwe effectieve medicijnen voor prostaatkanker op de markt kwamen. De toekomst zal waarschijnlijk liggen in combinatietherapieën, zoals het combineren van radioliganden met immuuncheckpointremmers om synergistisch tumorcellen te doden (er lopen al studies waarin dit concept wordt verkend). Grote farmaceuten zullen

hun radiofarmaca strategisch willen combineren met hun bestaande producten. Dit kan de effectiviteit verhogen, maar vereist slimme trialontwerpen en extra veiligheidsmonitoring (zoals de lezing uit ERA-223 leerde, waar combinatie met een andere behandeling onverwachte bijwerkingen gaf).

Ondanks deze uitdagingen is de teneur in het veld optimistisch. Er is een duidelijk momentum: steeds meer middelen bereiken de kliniek, investeringen vloeien rijkelijk, en knelpunten zoals productie worden actief aangepakt.

Toekomstverwachting

Gezien de huidige ontwikkelingen lijkt radionuclidentherapie zich te bevinden op het kantelpunt van niche naar mainstream oncologie. De komende 5 tot 10 jaar kunnen we een aantal duidelijke trends verwachten:

- **Meerdere nieuwe registraties**

Naast Lutathera en Pluvicto (al goedgekeurd) zullen waarschijnlijk nieuwe radiofarmaca hun intrede doen. Kandidaten die nu in fase III zitten, zoals ^{225}Ac -peptide RYZ-101 van BMS voor neuro-endocriene tumoren, en Lilly's ^{177}Lu -PSMA (PNT2002) zouden in 2025 of 2026 goedkeuring kunnen krijgen. Ook Xofigo's "erfgenamen" – Bayer's ^{225}Ac -PSMA en -gelabelde antistoffen – zouden binnen enkele jaren klaar kunnen zijn voor fase III. Dit betekent dat artsen straks keuze hebben uit meerdere radiofarmaca, afgestemd op tumorprofiel en ziektestadium. Wanneer middelen voor vaker voorkomende kankers (zoals prostaat, long, borst) groen licht krijgen, zal het volume patiënten dat in aanmerking komt exponentieel groeien.

- **Alfa-emitter therapieën**

Vrijwel alle grote spelers investeren nu in alfastralers (zoals ^{225}Ac) vanwege de hoge effectiviteit op cellulaire schaal. Vooral nog is er geen α -emitter therapie commercieel beschikbaar buiten ^{223}Ra . Het is de verwachting dat dit zal veranderen: RYZ-101 (Ac-225 DOTATATE) wordt mogelijk de eerste, gevolgd door diverse PSMA-met actinium gelabelde middelen. Bepaalde tumoren zouden mogelijk effectiever behandeld kunnen worden met alfa-therapie dan met bèta-therapie, te denken valt bijvoorbeeld aan diffuse micrometastatische ziekte. Over vijf jaar zou het heel normaal kunnen zijn dat we zowel bèta- als alfastralers in onze apotheek hebben. Het vergt wel nieuwe inzichten in dosimetrie en veiligheid, want alfastralers hebben een ander profiel (meer lokale schade, potentieel andere bijwerkingen). Denk bijvoorbeeld aan meer speekselkliertoxiciteit bij alfastralende PSMA-varianten. De klinische protocollen en best practices zullen zich hierin moeten ontwikkelen, een rol die is weggelegd voor klinisch fysici en nucleair geneeskundigen.

- **Nieuwe targets en indicaties**

Somatostatine en PSMA receptoren waren 'laaghangend fruit'. Deze onderzoekslijn breidt zich nu uit naar andere tumordoelen: fibroblast activation protein (FAP) voor allerlei solide tumoren, gastrin releasing peptide receptor (GRPR) bij borstkanker, integrines bij gliomen, GPC3 bij hepatocellulair carcinoom. Ook wordt gekeken naar radionuclidentherapie buiten oncologie, bijvoorbeeld voor ernstige pijn bij artritis

(radionuclide synoviorthese) of voor bepaalde cardiovasculaire aandoeningen, maar de grootste focus blijft kanker.

- **Integratie in multidisciplinaire zorg**

Met meer beschikbare middelen zal de plek van radionuclidentherapie in behandelprotocollen duidelijker worden. Waar het nu vaak wordt bewaard als "laatste lijn" (bijvoorbeeld Pluvicto pas na uitgebreide hormonale en chemotherapie in gemetastaseerd prostaatacarcinoom), is het goed mogelijk dat het verschuift naar eerdere lijnen. Novartis voert hier actief campagne voor en onderzoekt Pluvicto pre-chemotherapie. Als die studies positief zijn, kan radionuclidentherapie bijvoorbeeld een standaard tweede lijn worden. Ook combinaties worden waarschijnlijk: immuuntherapie plus radioligand om immunogeen celafval te creëren dat het immuunsysteem activeert, of radionuclidentherapie als 'voorbehandeling' om tumoren gevoeliger te maken voor daaropvolgende therapie. Voor de nucleaire geneeskunde betekent dit intensiever en in multidisciplinair verband samenwerken met medische oncologen, urologen, et cetera. In tumorboards zal vaker de vraag komen: "Heeft deze patiënt een target dat we met een radionuclide kunnen behandelen". Het beeld van de nucleair geneeskundige als behandelarts wordt zo steeds normaler naast de rol in diagnostiek.

Conclusie

De markt voor radionuclidentherapie is getransformeerd van een kleine niche tot een dynamisch speelveld waar miljardeninvesteringen plaatsvinden. Grote farmaceutische bedrijven stappen massaal in, gedreven door technologische doorbraken en veelbelovende klinische resultaten. Historisch gezien hebben radiofarmaca een lange weg afgelegd: van de eerste I-131 behandelingen, via mislukkingen als Bexxar, tot de huidige successen Lutathera en Pluvicto. We staan aan het begin van een nieuw tijdperk waarin radionucliden een volwaardig therapeutisch platform vormen naast chemotherapie, immunotherapie en targeted therapy. Voor nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici betekent dit een spannende uitbreiding van het arsenaal, maar ook een verantwoordelijkheid: er voor zorgen dat deze therapieën veilig, effectief en verantwoord in de kliniek worden geïntegreerd. De komende jaren zullen bepalend zijn om beloften waar te maken en uitdagingen het hoofd te bieden, maar de toon is gezet: 'We beleven spannende tijden', aldus een biotech-CEO over de radiofarmaca afdeling, en dat geldt zeker voor iedereen in het vakgebied van nucleaire geneeskunde.

Gebruik van AI

Voor schrijven van dit artikel werd op 30 juli 2025 gebruik gemaakt van OpenAI ChatGPT (model 3o, deep research mode) met de volgende prompt: *"Schrijf een diep onderzoeksrapport in het Nederlands over de ontwikkeling van grote farmaceutische bedrijven die instappen in de radionucliden therapie markt door bijvoorbeeld eigen ontwikkeling of het opkopen van bedrijven die al een ligand / IMP hebben. Betrek hierbij een historische ontwikkeling en de meest recente ontwikkelingen,*

ChatGPT o3

Delen

Schrijf een diep onderzoeksrapport in het Nederlands over de ontwikkeling van grote farmaceutische bedrijven die instappen in de radionucliden therapie markt door bijvoorbeeld eigen ontwikkeling of het opkopen van bedrijven die al een ligand / IMP hebben. Betrek hierbij een historische ontwikkeling en de meest recente ontwikkelingen, evenals een analyse van de markt en toekomstvoorspelling. De lezers van het rapport zijn nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici.

Dank je. Om dit onderzoeksrapport zo relevant mogelijk te maken: zijn er specifieke radionucliden (zoals Lutetium-177, Actinium-225, etc.) of indicaties (zoals prostaatkanker, neuro-endocriene tumoren) waarop je de focus wilt leggen? Of moet het een breed overzicht zijn van alle belangrijke radionucliden en indicaties waar grote farmaceutische bedrijven in investeren?

📄 🗨️ 🗨️ 🗨️ 🗨️ 🗨️

Geen specifieke radionucliden of tracers, gebruik alle therapeutische nucliden. Ook geen specifieke indicaties. Het moet een breed overzicht zijn.

Prima. Ik zal een diepgaand rapport opstellen over hoe grote farmaceutische bedrijven de markt voor radionuclidetherapie betreden, zowel via interne ontwikkeling als via overnames. Dit rapport bevat een historisch overzicht, recente marktontwikkelingen, strategische overnames, een markt- en concurrentieanalyse, en een toekomstvoorspelling. De focus ligt op therapeutische radionucliden zonder beperking tot specifieke tracers of indicaties.

Ik laat je weten zodra het rapport klaar is voor beoordeling.



Research completed in 9m. 18 bronnen. 57 zoekopdrachten

Ontvang een gedetailleerd verslag

+ 🗨️ | 🔍 Onderzoek x 🌐 Bronnen v

🗨️ 🗨️

evenals een analyse van de markt en toekomstvoorspelling. De lezers van het rapport zijn nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici.” ♦

De bronvermeldingen werden gecontroleerd en gecorrigeerd. De tekst is ingekort en deels handmatig herschreven.

Referenties

1. Ostuni E, Taylor MRG. Commercial and business aspects of alpha radioligand therapeutics. *Front Med* 2023; 9:1070497
2. Manalac T, 5 big pharma push boundaries in radiopharmaceuticals, Biospace 2025. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.biospace.com/drug-development/5-big-pharma-push-boundaries-in-radiopharmaceuticals>
3. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):408-19
4. Miller J. Novartis pushes deeper into nuclear medicine with \$2.1 billion deal. *Reuters.* 2018. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.reuters.com/article/world/novartis-pushes-deeper-into-nuclear-medicine-with-21-billion-deal-idUSKCN1MS0HF>
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-103
6. Dunleavy K. 2025 forecast: As companies rush to

- radiopharmaceuticals for oncology, what's next?. Fierce Pharma 2025, Accessed 30-07-2025 via: <https://www.fiercepharma.com/pharma/2025-forecast-companies-rush-radiopharmaceuticals-oncology-whats-next>
7. Gibney M. 'Really exciting times': One biotech's view of radiopharma's boom. Biopharma Dive 2024. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.biopharmadive.com/news/radiopharmaceuticals-cancer-ratio-therapeutics/727241/>
 8. RM Peter. Going nuclear: radiopharmaceuticals funding sees surge in 2024. Labiotech 2024. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.labiotech.eu/in-depth/radiopharmaceutical-market-funding-surge/>
 9. Sartor O, Jiang DM, Smoragiewicz M. LBA65 efficacy of 177Lu-PNT2002 in PSMA-positive mCPRC following progression on an androgen-receptor pathway inhibitor (ARPI) (SPLASH). Annals of Oncology 2025; 35: S1254-5
 10. Merck and Orion. Announce Mutual Exercise of Option Providing Merck Global Exclusive Rights to Opevesostat, an Investigational CYP11A1 Inhibitor, for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Merck News. Release 2024. Accessed via: <https://www.merck.com/news/merck-and-orion-announce-mutual-exercise-of-option-providing-merck-global-exclusive-rights-to-opevesostat-an-investigational-cyp11a1-inhibitor-for-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-pr/>
 11. Smith J. The challenges of developing radiopharmaceuticals for cancer. Labiotech 2022. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.labiotech.eu/interview/itm-group-radiopharmaceuticals/>

De cardiostraat: functionele en anatomische sneldiagnostiek bij (verdenking op) coronairlijden

Jouke J. Boer, MD¹; Pieter T.G. Bot, MD, PhD²

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde; ²Afdeling Cardiologie, Spaarne Gasthuis, Haarlem

Background

Coronary artery disease (CAD) pathways are often fragmented and slow, increasing anxiety and delaying therapy. The Cardiostraat is an integrated, same-day pathway combining Rubidium-82 myocardial perfusion PET/CT (⁸²Rb PET/CT) and coronary CT angiography (CCTA) with multidisciplinary reading and immediate feedback.

Methods

We describe the pathway and report single-centre outcomes from three complementary lines: efficiency versus usual care, diagnostic complementarity of CCTA+PET relative to invasive coronary angiography (CAG), and patient-reported cardiac anxiety (CAQ).

Results

The pathway handles about 12 first-line referrals per week. Time-to-diagnosis decreased from 70.7 to 10.3 days (median 69.5–8.0; $p < 0.001$) while ischaemia yield remained similar (24.0% usual care vs 25.3% fast-track; $p = 0.789$). In 171 consecutive Cardiostraat patients, relevant CAD was excluded in 87.1%: 63.8% by CCTA alone, 21.5% by PET-only, and 14.8% by PET after inconclusive CCTA. Only 18 patients proceeded to CAG; among PET-positive cases with CAG, culprit territory and intended treatment aligned in 9/13, and in 5 triple-modality cases (CCTA+PET+CAG) diagnosis and plan were identical.

Prospective CAQ measurements showed lower and more stable anxiety curves in the fast-track arm with a clear within-group decline after receiving same-day results; between-group differences were small and non-significant.

Conclusion

Cardiostraat operationalises patient-tailored, non-invasive CAD diagnostics by combining anatomical and functional imaging, producing substantially shorter time-to-diagnosis and fewer potentially avoidable invasive procedures while maintaining diagnostic yield and supporting value-based care.

Inleiding en probleemstelling

Functionele beeldvorming met 82-rubidium myocardperfusie PET/CT (⁸²Rb-PET) is een krachtig diagnosticum voor het aantonen en uitsluiten van ischemie, met kwantificatie van perfusie en (indien geïndiceerd) coronaire flowreserve. In een patiënt gecentreerde benadering vormt dit in combinatie met anatomische informatie uit CCTA en de calciumscore (CCS) de basis voor patiënt tailored besluitvorming: niet invasief waar mogelijk, gericht invasief waar nodig (1). In veel ziekenhuizen is de diagnostiek echter gefragmenteerd over meerdere polibezoeken en wachtrijen, wat leidt tot vertraging, hogere belasting voor patiënt en zorgsysteem, toename van wachttijd, met mogelijk gevolgen

van het niet tijdig diagnosticeren van ernstige ziekte en toename van onzekerheid gerelateerde hartangst.

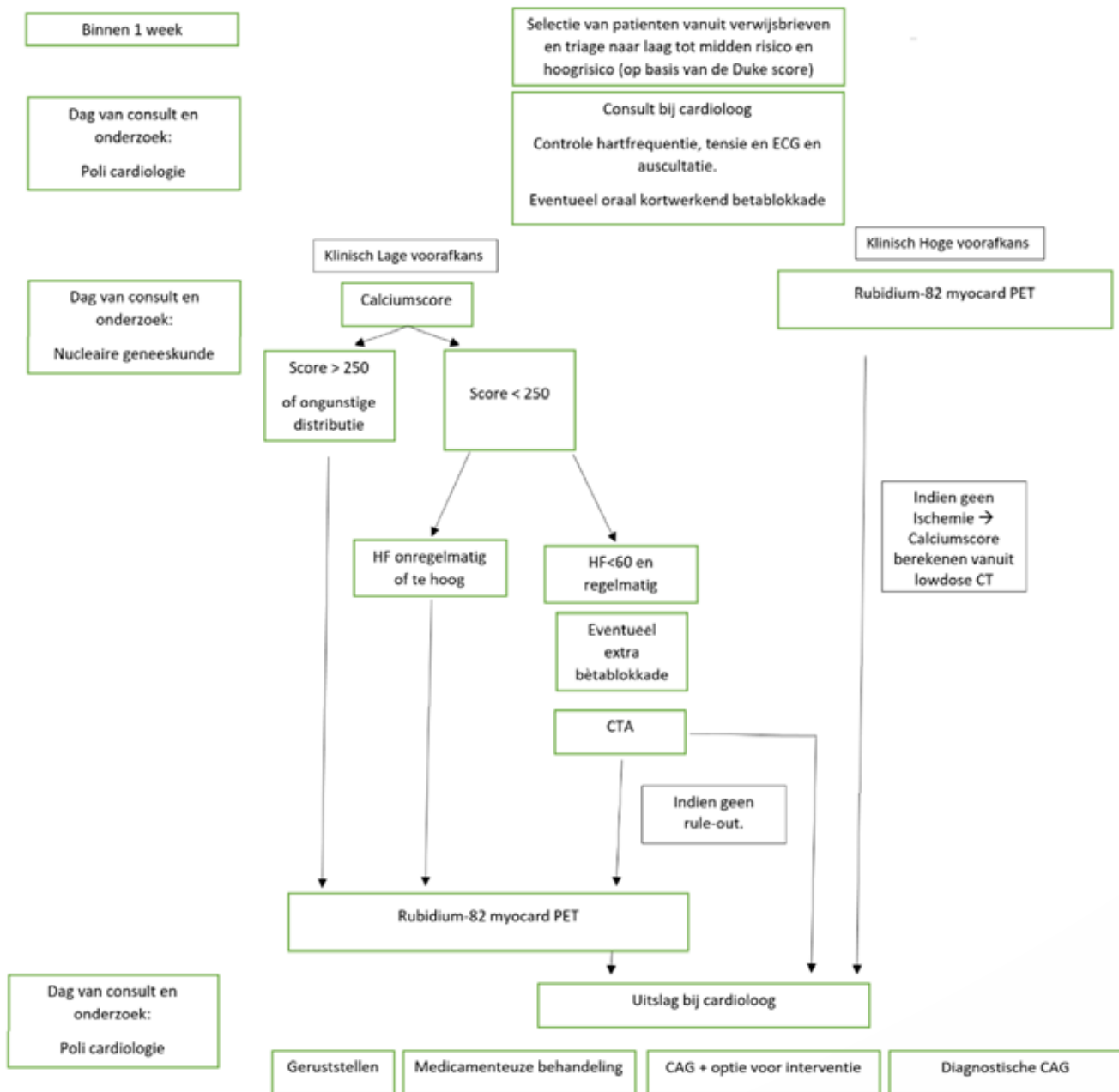
Het Spaarne Gasthuis ontwikkelde daarom de cardiostraat: een geïntegreerd zorgpad voor patiënten met nieuwe pijn op de borstklachten of recidief klachten (bij bekend coronairlijden), doorgaans verwezen vanuit de eerste lijn. De kern is same day diagnostics: intake, beeldvorming (⁸²Rb-PET en/of CCTA, ondersteund door CCS) en multidisciplinaire interpretatie met directe terugkoppeling. Deze opzet sluit aan bij hedendaagse richtlijnen voor het chronisch coronair syndroom (1,2) waarin rationele keuze tussen anatomische en functionele beeldvorming wordt aanbevolen. In dit artikel beschrijven wij de opzet en uitvoering van de cardiostraat, lichten wij meerdere lokale deelstudies toe en bespreken wij implicaties voor waarde gedreven zorg in de nucleaire cardiologie.

Figuur 1 toont een schematische workflow van de cardiostraat (intake → triage → beeldvorming → uitslag en eventueel vervolgbeleid dezelfde dag getrieerd naar een calciumscore, met CT en PET-workflow of enkel PET-workflow).

Onderzoekslijnen en resultaten

1) Efficiëntie en doorlooptijd (zie tabel 1) (3)

Sinds de invoering van de cardiostraat zien we een duidelijke versnelling van het diagnostische



Figuur 1. Stroomschema cardiostraat zorgpad.

traject zonder in te leveren op opbrengst. In een vergelijking van 150 cardiostraatpatiënten met 150 patiënten in het traditionele pad daalde de tijd-tot-definitieve uitslag van gemiddeld $70,7 \pm 31,5$ dagen (mediaan 69,5; IQR 54,8–79,3; min 14, max 194) naar $10,3 \pm 8,5$ dagen (mediaan 8,0; IQR 3,0–14,0; min 2, max 58) ($p < 0,001$), terwijl het aandeel

patiënten met ischemie vergelijkbaar bleef (24,0% traditioneel versus 25,3% cardiostraat; $p = 0,789$). In de praktijk betekent dit dat een groot deel van de circa twaalf eerstelijnsverwijzingen per week binnen hetzelfde ziekenhuiscapaciteitskader sneller en doelmatiger wordt afgehandeld, met minder niet-informatieve onderzoeken dankzij scherpere indicatiestelling

en directe multidisciplinaire besluitvorming.

2) CCTA als complementair of afdoende diagnosticum (zie tabel 2) (3)

Na introductie van CCTA binnen de cardiostraat is bij 171 opeenvolgende patiënten geëvalueerd hoe anatomie en functie elkaar versterken en wanneer een diagnostische CAG kan

Tabel 1. Doorlooptijd en diagnostische opbrengst: traditioneel pad versus cardiostraat.

uitkomst	traditioneel pad (n=150)	cardiostraat (n=150)	p-waarde
tijd tot diagnose (dagen) gemiddeld $\pm$ sd	70,7 $\pm$ 31,5	10,3 $\pm$ 8,5	<0,001
mediaan (iqr)	69,5 (54,8–79,3)	8,0 (3,0–14,0)	–
min-max	14–194	2–58	–
ischemie n (%)	36 (24,0%)	38 (25,3%)	0,789

worden vermeden. Coronairlijden werd uitgesloten in 87,1% (149/171) waarvan 63,8% door CCTA alleen, 21,5% door PET, en 14,8% door PET na een inconclusieve CCTA. Slechts 18 patiënten ondergingen daaropvolgend een CAG, bij 4 zonder significant coronairlijden. In de subgroep met PET-positieve ischemie en vervolgstap CAG was in 7/12 (58,3%) gevallen het aangedane stroomgebied en behandelplan congruent. In zes casussen waarin CCTA, PET en CAG allemaal werden verricht, waren diagnose én behandelplan volledig identiek. Deze data ondersteunen dat CCTA vaak afdoende is om coronairlijden uit te sluiten, en dat PET bij twijfelachtige stenosen de functionele relevantie verduidelijkt waardoor een louter diagnostische CAG in veel gevallen vermeden wordt.

3) Value Based Healthcare (VBHC) en implementatie (4)

Duurzame implementatie in de cardiostraat draait primair om organisatie en samenwerking: heldere triage, vaste aanspreekpunten en eenduidige werkafspraken tussen cardiologie, nucleaire geneeskunde, planning, polikliniek en MBB'ers. We hebben eerst semigestructureerde interviews gehouden met vertegenwoordigers van deze disciplines. De opgehaalde knelpunten zijn vervolgens in een werksessie (circa 30 medewerkers) gezamenlijk geclusterd en geprioriteerd met een impact-moeite-matrix (wat levert het op vs. wat kost het). Op basis daarvan kozen we quick wins en enkele grotere verbeteracties voor implementatie. Acht knelpunten zijn geïdentificeerd; de oplossingen hiervoor omvatten vaste aanspreekpunten, gezamenlijke MDO momenten, gestroomlijnde

patiënteninformatie en meeloopdagen. Deze VBHC enablers verkorten doorlooptijd, verminderen faalkosten en verhogen tevredenheid voor zowel patiënt als medewerker.

Met VBHC-enablers doelen we op de organisatorische randvoorwaarden die waardegedreven zorg mogelijk maken-dus niet de diagnostische onderzoeken zelf, maar afspraken, rollen en werkafspraken. De in de voorgaande alinea genoemde maatregelen (o.a. vaste aanspreekpunten en een wekelijkse huddle; gestandaardiseerde pre-checks en duidelijke aanvraaglabels; een overdrachtsjabloon met Duke-score/CCS; de metoprolol-afspraken; en een vast wijzigingskanaal) zijn daarvan voorbeelden. Als pakket vormen ze de procesinfrastructuur onder de cardiostraat en hingen ze samen met de geobserveerde

Tabel 2. CCTA en ^{82}Rb -PET/CT in de cardiostraat: uitsluiten van CAD en downstream CAG.

uitkomst	waarde
totale populatie, n	171
CAD uitgesloten, n (%)	149 (87,1%)
- door CCTA alleen, n (%)	95 (63,8%)
- door PET, n (%)	32 (21,5%)
- door PET na inconclusieve CCTA, n (%)†	22 (14,8%)
CAG verricht, n	18
- geen significant CAD op CAG, n	4
drie-modale cases (CCTA + PET + CAG), n	6 (diagnose + behandelplan identiek)
PET-positief + CAG: concordantie stroomgebied/beleid	7/12 (58,3%)

Tabel 3. Cardiac anxiety questionnaire (CAQ): volledig cohort 2021–2025 (fast-track versus usual care).

groep	n	t0 (mediaan [iqr])	t1 (mediaan [iqr])	t2 (mediaan [iqr])	p-waarde tussen groepen (t0 / t1 / t2)
cardiostraat	61	20,0 [15,5–28,0]	21,0 [15,0–27,5]	20,5 [13,3–31,0]	–
standaardzorg	71	23,0 [17,0–32,0]	26,0 [17,0–33,0]	24,0 [15,5–30,0]	0,053 / 0,063 / 0,456

CAQ: gevalideerde vragenlijst voor hartgerichte angst (18 items; per item 0–4; totaalscore 0–72; hogere score = meer angst); tijdstippen: t0 = vóór beeldvorming; t1 = dag na uitslag; t2 ≈ 3 weken; t2-data beschikbaar voor n=77 in totaal; p-waarden tussen groepen (t0/t1/t2) op basis van Mann-Whitney U-toets; mediaan [iqr] per groep.

winst in doorlooptijd, faalkosten en tevredenheid.

4) Stressreductie en cardiac anxiety (5)

Omdat wachttijd en onzekerheid direct samenhangen met hartangst, volgden we de Cardiac Anxiety Questionnaire (CAQ) in twee cohorten (6). De CAQ is een gevalideerde vragenlijst voor hartgerichte angst met 18 items (per item 0–4 punten; totaalscore 0–72; hogere score = meer angst). In de eerste, prospectieve pilot (30 cardiostraat versus 30 traditioneel; metingen op T0 = vóór beeldvorming, T1 = dag na uitslag, T2 ≈ 3 weken) daalde de hartangst na de uitslag significant in beide groepen, met blijvend lagere waarden na drie weken; verschillen tussen de groepen bleven klein. Dit suggereert dat vooral het ontvangen van de uitslag de grootste daling geeft en dat de totale periode van ervaren angst korter is in de cardiostraat door de snellere doorlooptijd. In het uitgebreide cohort 2021–2025 (fast-track n=61; usual care n=71) bleven de mediane CAQ-scores in de fast-trackarm lager en stabiel, maar de groepsverschillen op T0/T1/T2 waren niet significant (p≈0,053; 0,063; 0,456). Dit patroon, samen met een lager gerapporteerde impact van wachttijd in de fast-trackgroep, ondersteunt het geruststellende effect van sneldiagnostiek, met bescheiden absolute verschillen en rekening houdend met methodologische factoren (onder andere timing van T1 en mogelijke selectie).

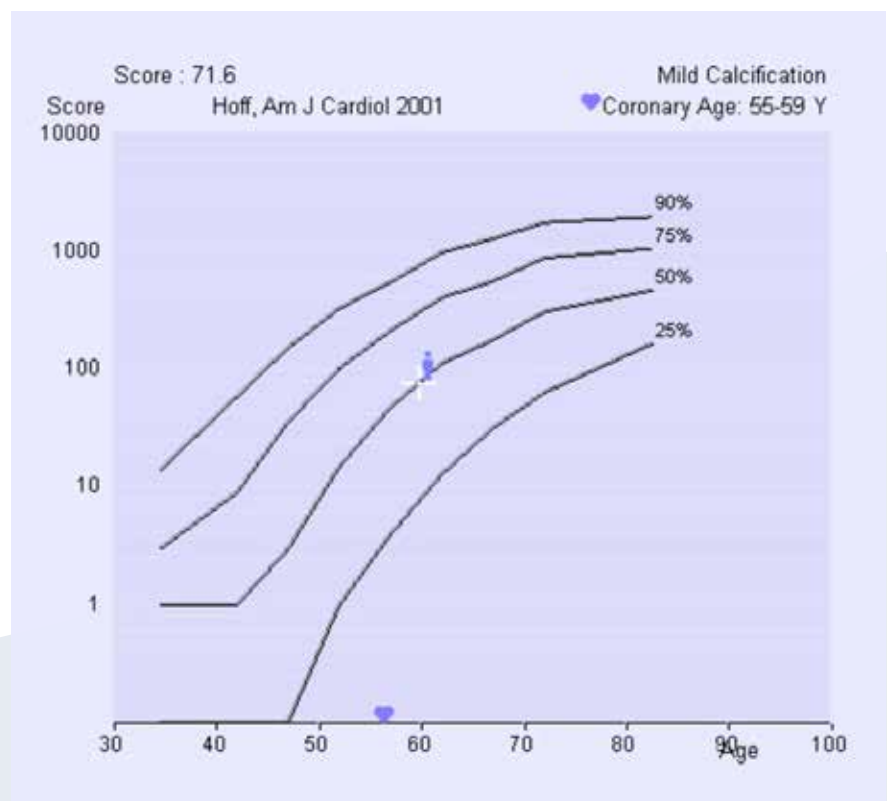
Casuïstiek (CCTA-⁸²Rb-PETfusie)

Casus 1 - Milde ischemie

Figuur 2A–H: calciumscore (A) met beperkte calcificatie; axiale CCTA (B) toont geen functioneel relevante LAD-stenose; in D1 wel een focale stenose; PET-perfusie (C) laat een klein, gelokaliseerd reversibel defect zien anterolateraal; QPS (D) is concordant; gated cine (E/F) toont normale LV-functie met hypokinesie in het

ischemische gebied anterolateraal; MBF/17-segmenten (G) is globaal normaal met gering verminderde regionale waarde in het D1-gebied; fusie CCTA-PET (H) bevestigt: geen LAD-ischemie, geringe D1-ischemie; video's via QR 2B (CCTA), QR 2E (gated) en QR 2H (fusie).

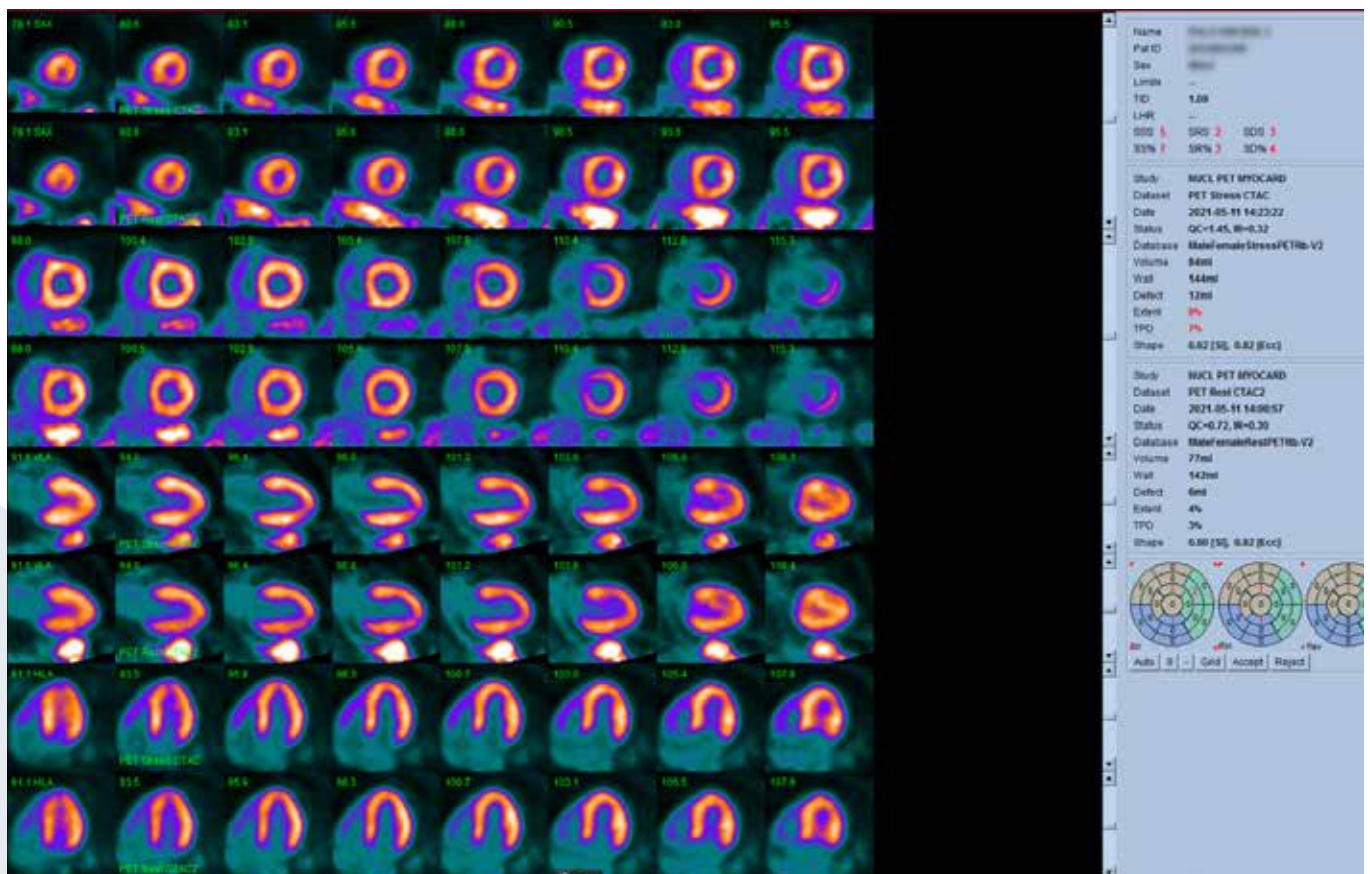
Beleid: conservatief (medicatieoptimalisatie en leefstijl).



Figuur 2A. Calciumscore mesa percentile casus 1.



Figuur 2B. Axiale CCTA casus 1.



Figuur 2C. Perfusiebeelden casus 1.







Figuur 2H. Gefuseerde CCTA met stress PET casus 1.

proximale LAD-occlusie; stress-perfusie (C) laat een uitgebreid anteroseptaal reversibel defect ($>20\%$ LV) zien; QPS (D) is congruent; gated cine (E/F) toont uitgebreide wandbewegingsstoornissen ter plaatse van het defect; MBF/17-segmenten (G) geeft duidelijk verlaagde regionale doorstroming/reserve in het LAD-territorium; fusie CCTA-PET (H) bevestigt uitgebreide LAD-ischemie; video's via QR 3B (CCTA), QR 3E (gated) en QR 3H (fusie).

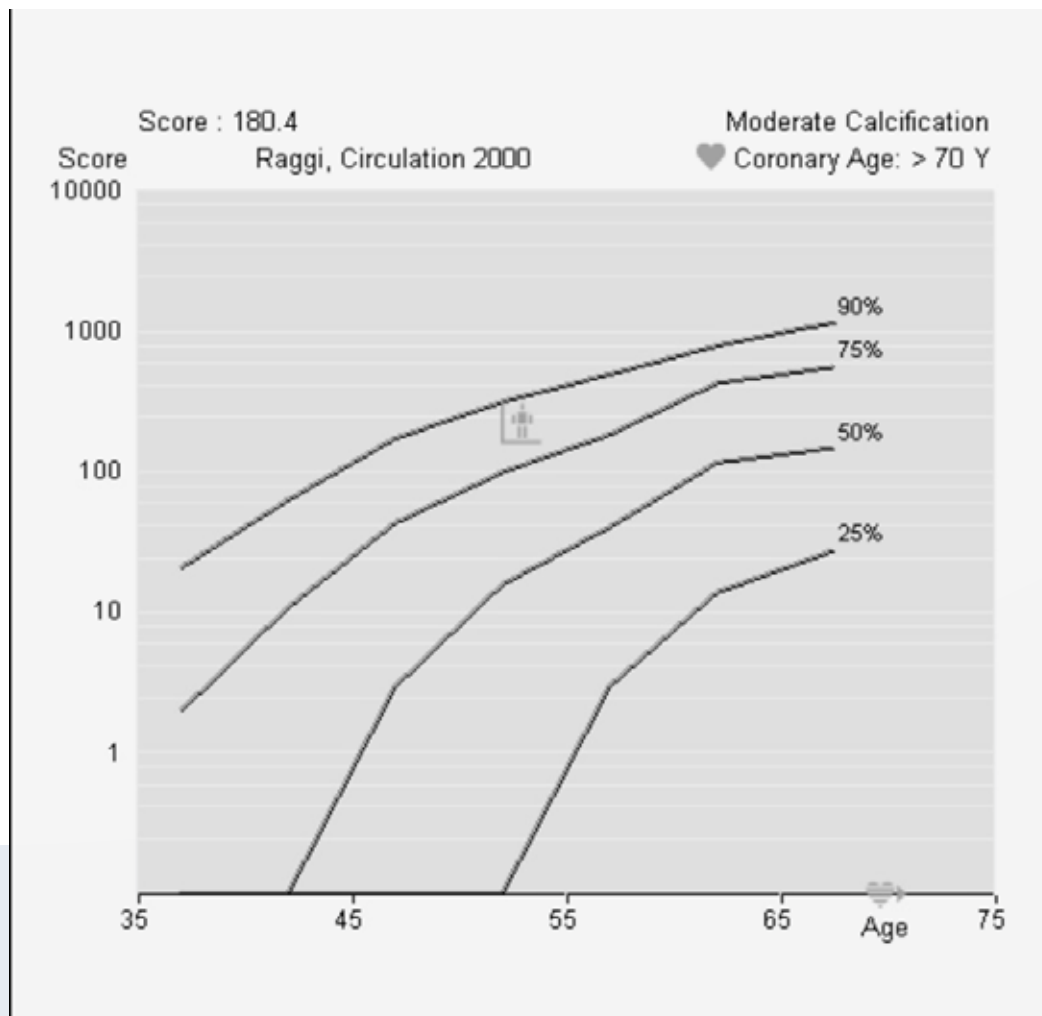


Figuur 3B. Axiale CCTA casus 2.

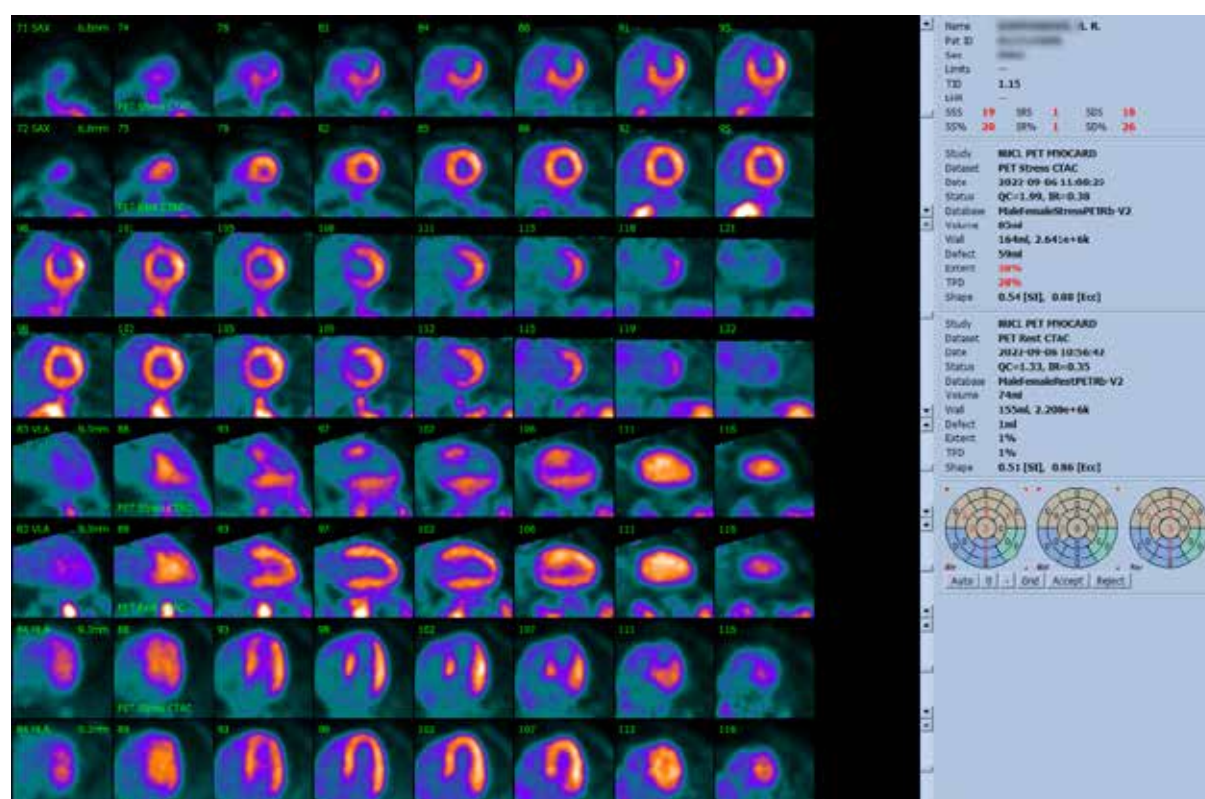
Casus 2 - Ernstige ischemie

Figuur 3A-H: calciumscore (A) passend bij matige calcificatie; axiale CCTA (B) toont een (sub)totale

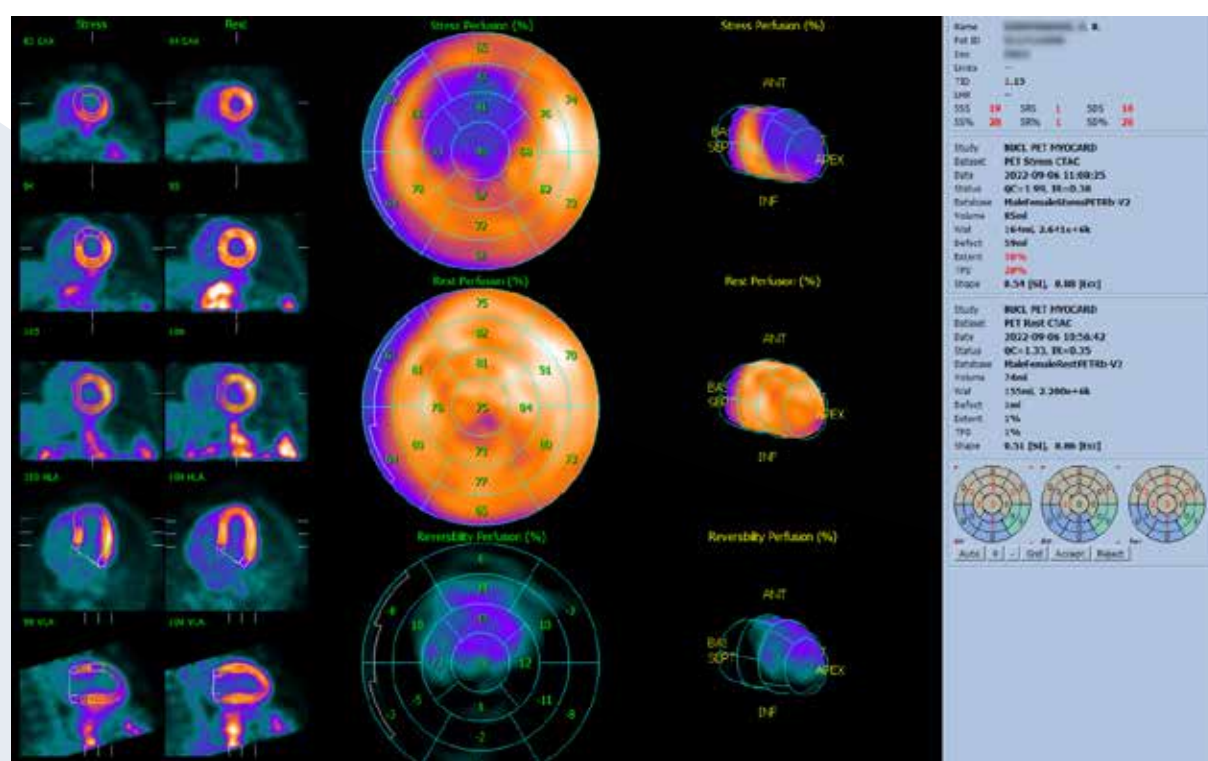
Beleid: CAG/FFR $\rightarrow$ PCI LAD; klinisch herstel bij follow-up, diagnostische CAG is onnodig.



Figuur 3A. Calciumscore mesa percentile casus 2.



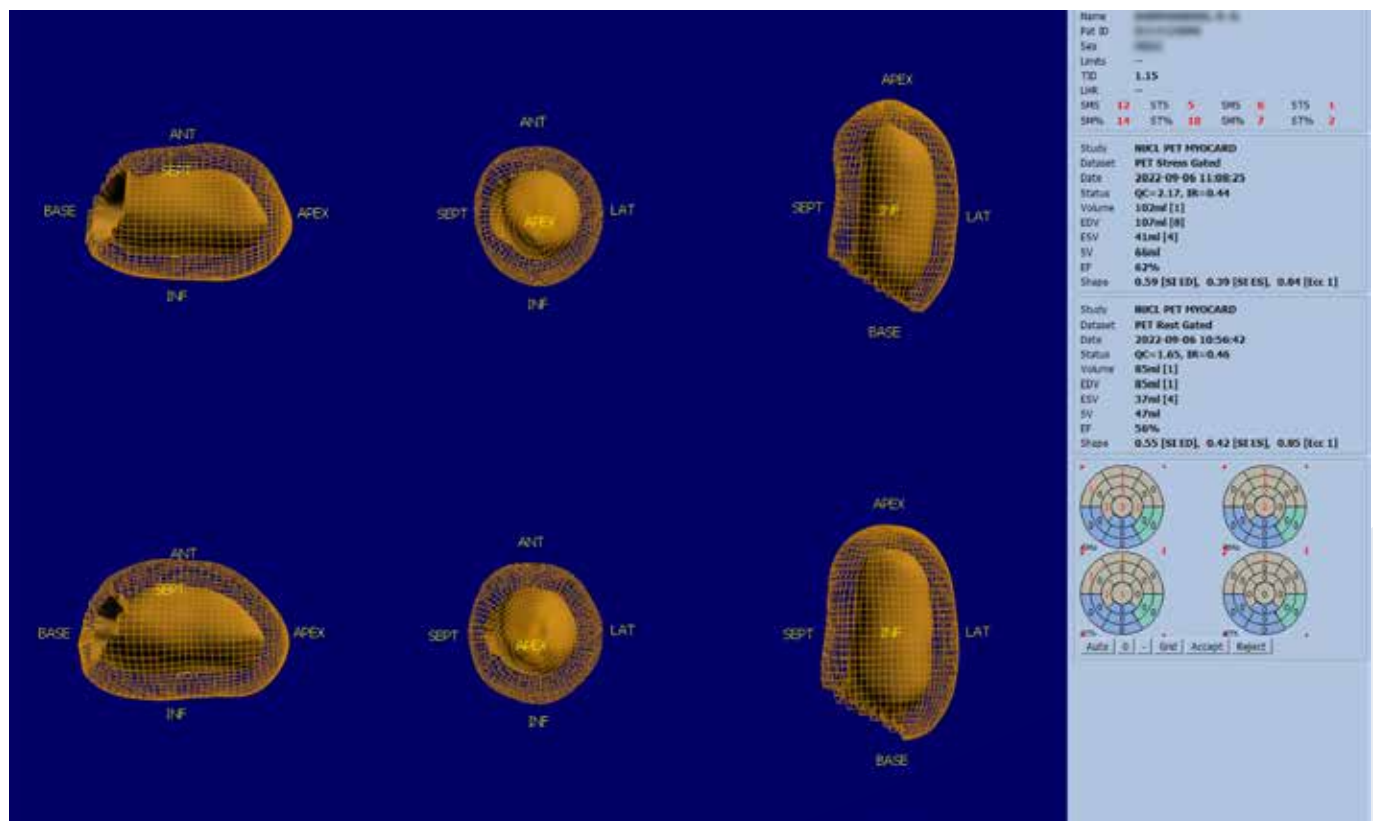
Figuur 3C. Perfusiebeelden casus 2.



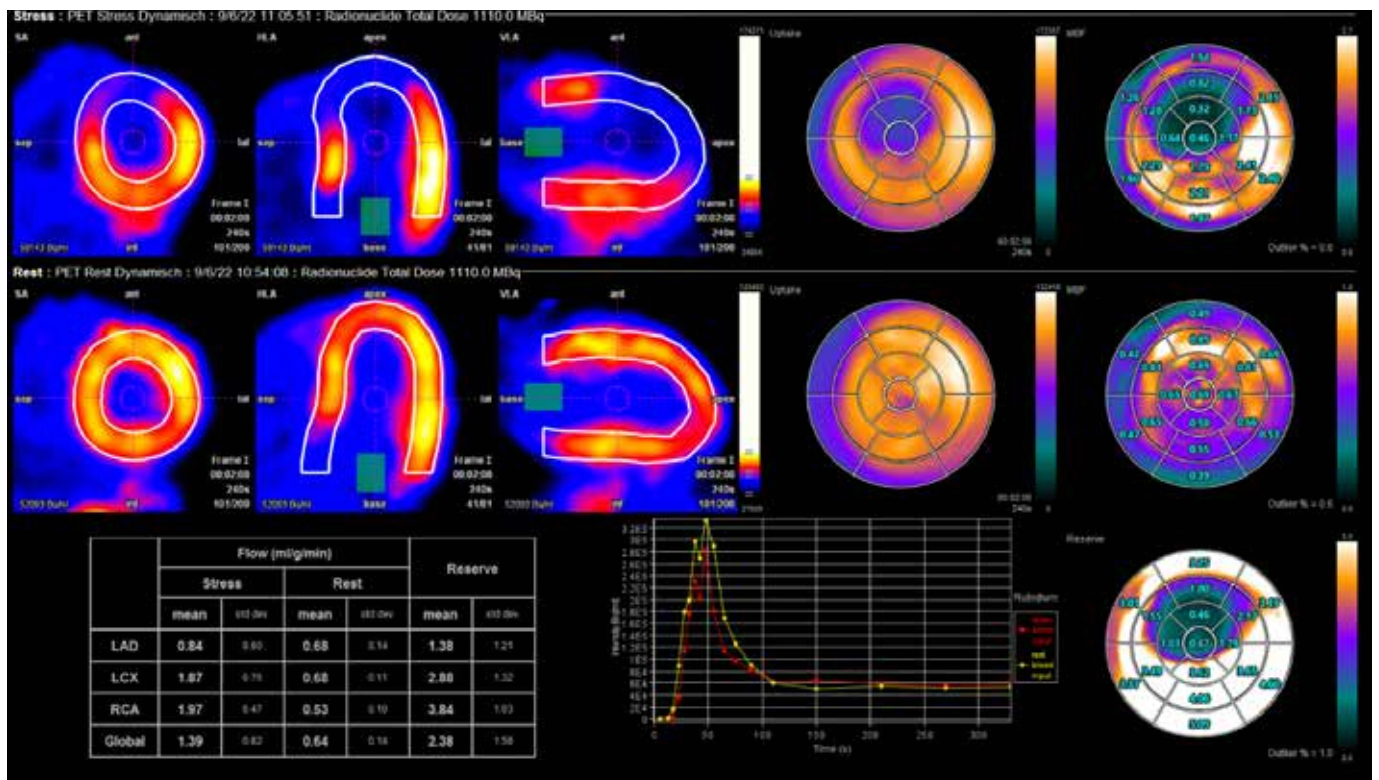
Figuur 3D. QPS casus 2.



Figuur 3E. Gated Cine casus 2.



Figuur 3F. Ejectiefractie en volumina casus 2.



Figuur 3G. MBF casus 2.



Figuur 3H. Gefuseerde CCTA met stress PET casus 2.

Discussie

De cardiostraat operationaliseert een toekomstbestendige, non-invasieve strategie die naadloos past bij de ESC 2024-richtlijn voor chronic coronary syndromes: een risicogewogen klinische voorafkans met CCTA als eerste uitsluittest bij lage-intermediaire voorafkans en functionele beeldvorming (hier:

^{82}Rb -PET/CT) bij hogere voorafkans of twijfel na CCTA. Dit sluit ook aan bij de 2021 AHA/ACC Chest Pain-richtlijn, die CCTA en functionele testen als gelijkwaardige, contextafhankelijke eerste keus positioneert. In onze setting leidt dit tot kortere doorlooptijden, minder cardiac anxiety en het vermijden van diagnostische CAG bij afwezigheid van functioneel relevante ischemie; vanuit VBHC-perspectief reduceert dit verspilling en bevordert het right test, right patient, right time.

Praktische uitdagingen betreffen vooral logistiek en samenwerking (planning, informatieoverdracht, eindverantwoordelijkheid). Relatief eenvoudige ingrepen, zoals vaste aanspreekpunten, een kort structureel overlegmoment, gestandaardiseerde pre-checks (bijvoorbeeld eGFR/order), meeloopdagen en eenduidige triageregels verbeteren aantoonbaar

flow, faalkosten en tevredenheid. Deze lessen zijn goed vertaalbaar naar andere ziekenhuizen en regionale samenwerkingsverbanden, mits aan enkele randvoorwaarden wordt voldaan: (i) strakke triage met DUKE-score/CCS, (ii) CT-kwaliteit en HF-controle voor betrouwbare CCTA, (iii) toegang tot PET-capaciteit (of lokaal alternatief) met gestandaardiseerde rapportage (bijvoorbeeld CAD-RADS 2.0 voor CCTA en een uniform PET-verslag met MBF/MFR-kwantificatie), en (iv) korte lijnen tussen cardiologie en nucleaire geneeskunde voor (same-day) besluitvorming (7).

De nauwe samenwerking binnen één zorgpad biedt tevens kansen voor de toekomst. Ten eerste vraagt de cardiologie om een vrouw-gerichte benadering: INOCA/ANOCA en microvasculair lijden krijgen nadrukkelijk plaats in de ESC 2024-richtlijn; PET met MBF/MFR-

kwantificatie kan hierbij non-invasieve mechanistische informatie geven die aanvullend is op CCTA (8). Invasieve coronair functioneel testen blijven belangrijk bij persisterende klachten; de keuze is patiënt- en center-afhankelijk (2,9-11). Ten tweede komt plaque-biologie in beeld: [^{18}F]NaF-PET laat in recente studies associaties zien met hoogrisicoplaque-kenmerken; klinische implementatie is nog onderwerp van onderzoek, maar integratie met CCTA-morfologie kan in de toekomst risicofratificatie verfijnen (12). Tot slot kan slimmere patiëntselectie (klinisch profiel, CCS, CAD-RADS, en stress-only PET) de totale stralingsdosis en onderzoeks-last verder reduceren. Multicenter validatie en uitkomstdata (events, revascularisatie, heropnames) zijn logische vervolgstappen.

Conclusie

De cardiostraat levert snelle, nauwkeurige en patiëntvriendelijke diagnostiek door CCTA en ^{82}Rb -PET doelmatig te combineren. De doorlooptijd verkort, cardiac anxiety neemt af en diagnostische CAG kan vaak worden vermeden. Door VBHC principes en data gedreven triage (DUKE, CCS) te omarmen, wordt onnodige diagnostiek beperkt zonder kwaliteitsverlies. Dit model versterkt de positie van deze technieken en samenwerking in een landschap van moderne, waarde gedreven hartzorg. ♦

Dankwoord / belangenverklaring

Dank aan MBB'ers, polikliniek cardiologie, nucleair geneeskundigen, cardiologen en alle andere betrokkenen van het Spaarne

Gasthuis voor hun bijdragen aan de cardiostraat en de hier beschreven studies. Belangenconflicten: geen.

Referenties

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537
2. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395-407
3. Boer J, Ketting L, Lommen B, Ros M. Internal Data Report: COROSNEL, COMBI-CAD and WIESCHICALC studies. Spaarne Gasthuis Internal Report. 2024
4. Groenewoud M, de Nie N, Bader S, Boer J. Verbetering van de interdisciplinaire samenwerking binnen de cardiostraat. 2025
5. van der Vegt J, Euser S, Boer J. Evaluation of the cardiac fast-track versus usual care in reducing cardiac anxiety in patients undergoing imaging at the nuclear medicine department in the Netherlands. Spaarne Gasthuis Internal Report. 2025
6. Van Beek M, Voshaar R, Van Deelen F, et al. The cardiac anxiety questionnaire: Cross-validation among cardiac inpatients. *Int J Psychiatry Med*. 2012;43(4):349-64
7. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADSTM 2.0 – 2022 Coronary Artery Disease – Reporting and Data System An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022;4(4)
8. Reynolds HR, Smilowitz NR. Ischaemia with non-obstructive coronary arteries in the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2025;14(3):173-7
9. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. Vol. 360, n engl j med. 2009
10. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):177-84
11. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):991-1001
12. Dweck MR, Chow MWL, Joshi NV, et al. Coronary arterial ^{18}F -sodium fluoride uptake: A novel marker of plaque biology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(17):1539-48

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in oligo-metastatic hormone sensitive prostate cancer

Interview with Dr. Bastiaan Privé, Radboudumc & ErasmusMC



Bastiaan Privé is a radiation oncology resident at Erasmus MC and a postdoctoral researcher in nuclear medicine at Radboudumc, where he also completed his PhD. His current research focuses on theranostics in prostate cancer, with an emphasis on PSMA imaging and therapy in earlier stages of the disease. Recently, Bastiaan was invited to present the results of the BULLSEYE trial at the ASCO in Chicago.

Can you explain shortly the goal and main findings of the BULLSEYE trial?

Up to 50% of prostate cancer patients who undergo surgery or radical radiotherapy develop disease recurrence. When salvage surgery or radiotherapy is not an option, the standard of care is androgen deprivation therapy. While androgen deprivation therapy is effective, it is often associated with significant

side effects such as depression, fatigue, and cardiovascular disease. The goal of the BULLSEYE study was to evaluate whether patients with oligometastatic prostate cancer could benefit from treatment with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 to delay the initiation of androgen deprivation therapy. The study showed that patients in the control arm had a progression-free survival of 5 months, compared to 25 months in patients who received [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Additionally, 25% of treated patients achieved a complete biochemical response. Side effects were mild, and patients maintained a good quality of life.

In total you included 58 patients, a large number! How many centers were involved in the trial?

The study was a true team effort. In total, four hospitals participated: University Medical Center Groningen, Amsterdam UMC, Radboudumc, and the German Oncology Center in Cyprus. We collaborated closely and effectively. The Netherlands has an excellent infrastructure to conduct research together, and that is something we should truly value.

What were the biggest challenges you encountered during the study?

There were several challenges along the way. Securing funding and setting up the study was difficult, as is often the case. Recruitment was also stressful, and it was disheartening at times to see patients not responding or only for a short period. This highlights the need to further improve treatments so that more

patients can benefit, and for a longer duration.

What was for you personally the most rewarding part of the BULLSEYE study?

Every step of the journey was rewarding from obtaining ethical approval, randomising and treating the first patients, reaching full recruitment, the data cut-off date, to finally seeing the results. It was also incredibly meaningful to receive support from all the co-investigators; this was truly a team effort. But perhaps the most rewarding part for all of us was helping patients and seeing so many of them respond positively to the drug.

Now you have completed the study, you have analysed the data and probably you will submit the full manuscript soon. What are in your opinion the most important next steps?

A phase III study will be needed. Such a trial is currently underway: the PSMA-DC study. This study is recruiting patients with oligometastatic prostate cancer and compares [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 combined with stereotactic ablative radiotherapy to radiotherapy alone. I believe radiopharmaceuticals will play a pivotal role in the treatment of early-stage prostate cancer - either as a stand-alone therapy or in combination, administered concurrently or sequentially.

Being invited at the ASCO to present your study findings is a real honour. What was it

like to present at such a large conference?

It was a great honour to present the study on behalf of the entire team. It's amazing to see that our work here in the Netherlands has the potential to make a global impact.

You study PSMA radioligand therapy, but most of your time is dedicated to become a radiation oncologist. What is the added value of combining these two expertises?

There is extensive knowledge in both fields of nuclear medicine and radiation oncology regarding the effects of radiation on healthy and cancerous cells. There is much we can learn from each other, and still so much to discover. My aim is to build stronger mutual understanding between the two fields and to combine the strengths of both specialties to improve outcomes for

patients. In the end, from a patient's perspective, it doesn't matter whether they are treated by a nuclear medicine physician or a radiation oncologist, as long as they receive the best possible care.

If we look five years into the future, what do you hope to have achieved with your research?

My goal is to expand the availability of radiopharmaceuticals and improve patient selection through better pre-treatment and treatment planning, and to deepen our understanding of why some patients respond to therapy while others do not. Furthermore, I see great potential in applying radiopharmaceuticals earlier in the disease, and in combining them with external beam radiotherapy for tumours that may not respond adequately to radiopharmaceuticals alone. ♦

Do you have the guts?

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

Met een volle zaal werd de wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst van de NVNG op 13 juni 2025 in het Postillion hotel te Bunnik gehouden met als thema *Do you have the guts?* Na de welkomstwoorden van de voorzitter van de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen, (CWO) dr. Tineke van de Weijer, startte de eerste ochtendsessie *It's all about the Guts* van het door de CWO samengestelde programma onder voorzitterschap van dr. Tineke van de Weijer en dr. Erik Aarntzen met een presentatie van nucleair geneeskundige drs. Peter Kaldeway (Antonius Ziekenhuis Nieuwegein) over *Gastric Emptying, an update of the old protocols*. Vervolgens behandelde klinisch radiochemicus dr. Gert Luurtsema (UMCG) het onderwerp *Oral intake of PET-tracers*. Tenslotte heeft gastroenteroloog dr. Rianne Beckers (MUMC) *Gastro-intestinal bleeding from diagnosis to treatment* gepresenteerd.

Na de pauze startte de tweede ochtendsessie *Liver and Pancreas* onder voorzitterschap van Emilia Owers en drs. Anke de Vries met een presentatie van nucleair geneeskundige dr. Tessa Brabander (Erasmus MC) betreffende *DOTATOC in GEPNET imaging*. Vervolgens behandelde nucleair geneeskundige prof. dr. Roel Bennink (Amsterdam UMC, tegenwoordig LUMC) het onderwerp *Mebrofenin, from hepatobiliary atrophy to functional liver*. De sessie werd voorgezet met de presentatie van nucleair geneeskundige prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei, *The value of [¹⁸F]FDG imaging in the treatment evaluation of colorectal liver metastasis*, en vervolgens met *Shit in, shit out*;



Sprekers van eerste ochtendsessie met van links naar rechts Peter Kaldeway, Gert Luurtsema en Rianne Beckers.

Internal Contamination door dr. Robert Westland (Amsterdam UMC).

Na de lunchpauze werd in de middag een sessie gehouden onder voorzitterschap van dr. Anke de Vries en dr. Maurits Wondergem. Voorafgaand aan de te presenteren abstracts ontvingen dr. Lucas Mangnus (NKI/AVL) en dr. Sanne Jansen (NKI/AVL) hun fellowshipcertificaten bij het afronden van hun stages. In aansluiting op de fellowship-ceremonie werden vier vrije inzendingen gepresenteerd. Onderzoeker Fleur Kleiburg (LUMC) presenteerde *PSMA expression and PSMA PET/CT imaging in metastatic soft tissue sarcoma patients, results of a prospective study*. Vervolgens presenteerde H. Schouw (UMC Groningen) *In-vitro and ex-vivo targeted fluorescence imaging of the calcium-sensing receptor with fluorescein and 800CW coupled*



Sprekers van de tweede ochtendssessie met van links naar rechts Lioe-Fee de Geus-Oei, Tessa Brabander en Robert Westland (Roel Bennink niet op de foto).



Lucas Mangnus (foto links) en Sanne Jansen (foto rechts) tussen Emilia Owers en Arthur Braat ontvangen fellowshipcertificaten en bloemen.

cinacalcet, gevolgd door nucleair geneeskundige Jouke Boer (Spaarne Gasthuis) met het onderwerp *Optimizing the Coronary Care Pathway: Evaluating the Diagnostic Value of Combined CCTA and PET Imaging in a Rapid Access Clinic*. De laatste spreker van de abstract sessie werd onderzoeker Mara Veenstra (ErasmusUMC) met *The effect of [¹⁸F] F-FAPI PET/CT on management in patients with potentially resectable biliary tract cancers: a prospective multicentre study and cost-effectiveness analysis*.

De samenvattingen van deze presentaties zijn te lezen aan het eind van dit verslag.

Na de pauze werd de sessie *Abdominal oncology - what's new?* gehouden onder voorzitterschap van dr. Hendrikus Boersma en dr. Maurits Wondergem, met als gastsprekers nucleair geneeskundige Ayça Arçay Öztürk (Institut Jules Bordet / Hôpital Universitaire de Bruxelles)) met het onderwerp FAPI and peritonitis carcinomatosa, en chirurg prof. dr. Go van Dam (Tracer BV) met de presentatie *Intestinal imaging of oncology and inflammation, a clinical perspective*. De laatste spreker van de dag was klinisch fysicus prof. dr. Ronald Boellaard (Amsterdam UMC) met *Abdominal dynamic FDG-PET; what the FUR?*



Sprekers van de eerste middagsessie met van links naar rechts Fleur Kleiburg, , Jouke Boer en Mara Veenstra (H. Schouw niet op de foto).



Sprekers van de slotsessie van het symposium met van links naar rechts Ayça Arçay Öztürk, Go van Dam en Ronald Boellaard.

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

PSMA expression and PSMA PET/CT imaging in metastatic soft tissue sarcoma patients, results of a prospective study

F. Kleiburg^{1,2}, T. van der Hulle³, H. Gelderblom³, M. Slingerland³, F.M. Speetjens³, L.J.A.C. Hawinkels⁴, P. Dibbets-Schneider², F.H.P. van Velden², M. Pool⁵, S.W. Lam⁶, J.V.M.G. Bovée⁶, L. Heijmen², and L.F. de Geus-Oei^{1,2,7}

¹Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede, ²Department of Radiology, Section of Nuclear Medicine, ³Department of Medical Oncology, ⁴Department of Gastroenterology, ⁵Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, and ⁶Department of Pathology, Leiden University Medical Centre, ⁷Department of Radiation Science and Technology, Technical University of Delft

Aim

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression has been observed in a subset of soft tissue sarcomas, mainly in the neovascular endothelial cells. This feasibility study aimed to evaluate PSMA expression and PSMA PET/CT imaging in metastatic soft tissue sarcoma, providing important insights for potential future exploration of PSMA-targeted radioligand therapy.

Methods

This prospective single-centre study included adult patients with metastatic soft tissue sarcoma, with measurable disease (lesion diameter > 1 cm), available biopsy/resection material, ECOG/WHO performance status of 0-2 and either no prior systemic treatment, progressive disease during/

after treatment, or stable disease/partial response with the last dose > 8 weeks prior. Immunohistochemical PSMA staining was performed on previously obtained biopsy or resection material. In case of high PSMA expression, as defined in previous literature, an [¹⁸F]-JK-PSMA-7 PET/CT scan evaluated tracer uptake, with adequate uptake defined as SUVmax > 8.

Results

Of 25 included patients, 11 (44%) had high PSMA expression: 4/11 leiomyosarcomas, 3/4 dedifferentiated liposarcomas, 2/5 undifferentiated pleomorphic sarcomas, 1/2 myxofibrosarcomas and 1/1 malignant peripheral nerve sheath tumour. Five of eleven patients agreed to an [¹⁸F]-JK-PSMA-7 PET/CT, of which three had lesions that showed adequate tracer uptake (SUVmax 10.7-16.7). However, uptake across all metastatic lesions was highly heterogeneous (median SUVmax = 3.8; range 0.5-16.7), indicating that these patients are unlikely to benefit sufficiently from PSMA-targeted therapy. The study was therefore terminated prematurely.

Conclusion

PSMA expression and PSMA tracer uptake in metastatic soft tissue sarcoma were highly heterogeneous. A deeper understanding of PSMA biology and improved patient selection criteria are essential for future application of PSMA-targeted radioligand therapy in this disease.

Trial registration: clinicaltrials.gov, NCT05522257. Registered 31-08-2022.

Optimizing the Coronary Care Pathway: Evaluating the Diagnostic Value of Combined CCTA and PET Imaging in a Rapid Access Clinic

J.J. Boer¹, B. Lommen¹, P. Bot²

Department of Nuclear Medicine¹ and Cardiology², Spaarne Gasthuis, Haarlem

Introduction

To improve the efficiency and diagnostic accuracy of coronary artery disease (CAD) evaluation, the cardiology street (a rapid-access outpatient diagnostic pathway) at Spaarne Gasthuis has introduced a combined diagnostic approach using coronary computed tomography angiography (CCTA) and myocardial perfusion PET/CT. The diagnostic process is initiated with a coronary calcium score (CCS); patients with a CCS <250 proceed to CCTA, while those with higher scores or unfavourable plaque distribution undergo stress-only PET imaging. Additionally, PET is used to assess functional relevance in patients with >50% soft plaque stenosis on CCTA. This study investigates whether smarter decision-making based on the combination of CCTA and PET can reduce unnecessary invasive testing and optimize the care pathway.

Methods

A retrospective cross-sectional analysis was performed in 171 patients referred to the cardiology street. Data on CCS, CCTA, PET imaging results, and subsequent management decisions were collected. The pretest likelihood for CAD was assessed to evaluate adherence to the protocol (i.e., inclusion of patients with <50% pretest likelihood). The main outcome was the proportion of patients in whom combined non-invasive imaging could replace invasive coronary angiography (CAG).

Results

Relevant CAD was excluded in 87.1% of patients, with CCTA alone sufficient in 63.8% and PET in 21.5%. In six patients, both PET and CCTA fully matched the CAG result, rendering the invasive procedure redundant. Despite protocol criteria, 15% of patients underwent CAG, often without added value. Overdiagnosis was minimal, with only 5.7% of CCTA scans considered unnecessary. In total, combined CCTA and PET imaging enabled accurate diagnosis and treatment planning in 80% of patients without the need for CAG.

Conclusion

The combination of CCTA and PET imaging offers high diagnostic accuracy and reduces the need for invasive CAG in patients evaluated in a rapid diagnostic clinic. This strategy supports smarter, individualized diagnostic pathways that minimize overdiagnosis and unnecessary testing. Further studies should evaluate the scalability of this model and its impact on healthcare efficiency.

FAPIChol trial: The effect of [¹⁸F]F-FAPI PET/CT on management in patients with potentially resectable biliary tract cancers: a prospective multicentre study and cost-effectiveness analysis.

M.M.K. Veenstra¹, E. Vegt¹, B. Groot Koerkamp², M. Lam³, J. Hagendoorn⁴, R. Bennink⁵, R.J. Swijnenburg⁶, F. A. Verburg¹, M.G.J. Thomeer¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, ²Department of Surgery, Erasmus MC University Medical Centre Rotterdam, ³Department of Radiology and Nuclear Medicine, ⁴Department of Surgery, Regional Academic Cancer Centre Utrecht (RAKU), University Medical Centre Utrecht, ⁵Department

of Radiology and Nuclear Medicine, ⁶Department of Surgery, Amsterdam University Medical Centres

Rationale

Cholangiocarcinoma is a rare but aggressive hepatobiliary cancer, with surgical resection as the only curative treatment. However, up to 29% of patients initially deemed resectable are found to have metastases during surgery. Current imaging (CT, MRI, and FDG PET/CT) lacks sufficient accuracy to reliably detect metastatic disease preoperatively. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPi) PET/CT has shown promise in detecting metastases in desmoplastic tumours like cholangiocarcinoma, with superior performance over FDG PET/CT. This study aims to determine whether incorporating [¹⁸F]F-FAPi PET/CT into preoperative assessment improves staging accuracy, prevents futile surgeries, and is cost-effective.

Study goals and objectives

This study assesses the diagnostic accuracy of [¹⁸F]F-FAPi PET/CT in detecting metastases in patients with potentially resectable proximal cholangiocarcinoma. Additionally, it evaluates whether integrating [¹⁸F]F-FAPi PET/CT alters treatment plans and proves cost-effective.

Primary endpoint

- diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV, and NPV) of [¹⁸F]F-FAPi PET/CT

Secondary endpoints

- per-region and per-lesion diagnostic accuracy
- impact on treatment decisions
- cost-effectiveness
- additional significant findings
- inter-reader variability
- diagnostic delay
- incidence/severity of AEs/SAEs (CTCAEv5)
- improvement of accuracy by distinguishing benign/malignant

disease using dynamic [¹⁸F]F-FAPi PET/CT (subgroup analysis, n = 30)

Trial population

Adults (≥18 years) with potentially resectable proximal cholangiocarcinoma (perihilar, intrahepatic, gallbladder) eligible for surgery based on CT/MRI. Exclusion criteria: prior abdominal surgery/chemotherapy, pregnancy/lactation, or FDG PET/CT indication. Total sample size: n = 81.

Interventions

If patients are deemed eligible for surgery by the weekly organ-specific multidisciplinary team, patients will be asked to participate in the study. After inclusion, patients will receive [¹⁸F]F-FAPi PET/CT, followed by six months follow-up. Follow-up includes the collection of data about additional imaging, surgery, other treatments or complications. To determine cost-effectiveness, patients' medical consumption outside the hospital will be elicited using two questionnaires. Patients will be asked to fill out the 'Institute for Medical Technology Assessment (iMTA) Medical Consumption Questionnaire (iMCQ)' at three and six months after [¹⁸F]F-FAPi PET/CT. Patients will also be asked to fill out the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) group's QLQ-C30 and QLQ-BIL21 questionnaires and the EuroQol (EQ) Group's EQ-5D-5L questionnaire once every two weeks during the first two months after [¹⁸F]F-FAPi PET/CT and then once every four weeks until six months follow-up.

EUCT 2023-507938-24-00;
NCT06355427

***In-vitro* and *ex-vivo* targeted fluorescence imaging of the calcium-sensing receptor with fluorescein and 800CW coupled cinacalcet.**

H.M. Schouw^{1,2,5}, A.J.M. Korenhof^{3,6}, M. Kozanhan^{3,6}, M.E. Noltes^{1,2}, F. Reessing⁴, C.L.F. van Beek⁷, A.H. Brouwers¹, S. Kruijff^{1,2,5}, W. Szymanski^{4,7,8}, A.P. Nagelkerk^{3,6}, H.H. Boersma^{1,3}

¹Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, ²Department of Surgery, ³Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, ⁴Department of Radiology, Medical Imaging Center, University Medical Centre Groningen, ⁵Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁶Pharmaceutical Analysis, Groningen Research Institute of Pharmacy, Faculty of Science and Engineering, ⁷Center for Systems Chemistry, Stratingh Institute for Chemistry, ⁸Department of Medicinal Chemistry, Photopharmacology and Imaging, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen

Aim

The parathyroid glands are four small structures adjacent to the thyroid gland that regulate calcium homeostasis through parathyroid hormone secretion and calcium-

sensing receptor (CaSR) expression. Inadequate identification during surgery can result in (permanent) hypoparathyroidism with possible symptoms of muscle cramps, seizures, fatigue and depression. Fluorescently labelled tracers offer a promising approach for enhancing intraoperative visualization, potentially improving surgical precision to spare vascular structures and parathyroid perfusion. We developed a cell-based CaSR imaging model to investigate the feasibility of this concept.

Materials and Methods

A CaSR-targeting fluorescent tracer was developed by conjugating the calcimimetic drug cinacalcet to either fluorescein (λ_{ex} 495 nm, λ_{em} 520 nm) or IRDye800CW (λ_{ex} 775 nm, λ_{em} 792 nm). Different cell lines expressing CaSR, including the COLO320 cell line, were employed. Binding of the fluorescent cinacalcet tracers at various concentrations was assessed using fluorescence microscopy, flow cytometry, and plate reader assays. At this moment, possibilities are explored to use ¹⁸F-cinacalcet as a control tracer. Lastly, fresh parathyroid adenoma tissue was incubated post-operatively to evaluate *ex-vivo* binding of the fluorescent tracers to CaSR.

Results

Incubation of COLO320 cells with increasing concentrations of cinacalcet-fluorescein, displayed

increasing levels of fluorescence, as measured by flow cytometry. Appearance of fluorescence was also time-dependent and reduced when unlabelled cinacalcet was added. These results were further established with cinacalcet-800CW, as well as with fluorescence microscopy and spectrophotometry measurements. Currently, we are confirming the results obtained in dedicated genetically modified COLO320 cells, engineered to either overexpress or silence CaSR expression. Incubation of fresh parathyroid adenoma tissue with both tracers showed visible retention of tissue fluorescence after extensive rinsing, further validating suitability of the developed tracers.

Conclusion

This study presents the successful synthesis of CaSR-targeting fluorescent tracers, cinacalcet-fluorescein and cinacalcet-800CW, which exhibit binding to the CaSR receptor in *in-vitro* and *ex-vivo* assays. These tracers demonstrate significant potential for enhancing CaSR imaging, enabling more accurate visualization of the parathyroid gland during surgery. This advancement offers a promising translational tool for the clinical improvement of surgical precision and hopefully reducing post-operative hypoparathyroidism. ♦

[¹⁸F]MC225 and PET: *in vivo* measurements of the P-glycoprotein function at the human blood-brain barrier



Pascale Mossel, PhD

14 oktober, 2024

Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

Prof. P.P. de Deyn, MD, PhD

G. Luurtsema, PhD

Co-promotor:

A.L. Bartels, PhD

P-glycoproteïne (P-gp), ook wel multidrug resistance protein 1 (MDR1 of ABCB1), is een transportereiwit op de bloed-hersenbarrière. De transporter is verantwoordelijk voor de klaring van verschillende neurotoxische stoffen uit het brein en lijkt hiermee een belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling van verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Ook is P-gp betrokken bij de opname van verschillende geneesmiddelen in het brein en kunnen veranderingen in zijn functie leiden tot resistentie voor geneesmiddelen of ongewenste

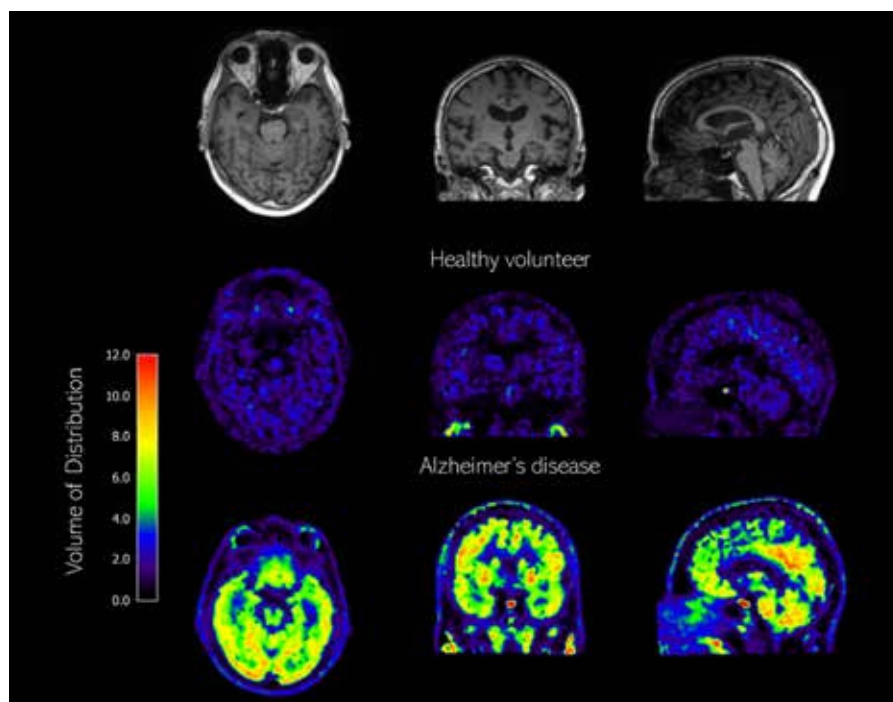
bijwerkingen. Om de functie van P-glycoproteïne in kaart te brengen werd de nieuwe PET tracer [¹⁸F]MC225 ontwikkeld. [¹⁸F]MC225 is een substraat van P-gp, wat betekent dat de tracer over de bloed-hersenbarrière uit het brein wordt getransporteerd. De functie van P-gp kan dan indirect worden gemeten door de resterende opname in het hersenparenchym te analyseren. [¹⁸F]MC225 werd in 2015 voor het eerst bestudeerd door Savolainen et al, in een vergelijkingsstudie *in vitro* waarin meerdere P-gp substraten getest werden op affiniteit en specificiteit. Hieruit werd geconcludeerd dat [¹⁸F]MC225 een zwak substraat is van P-glycoproteïne, wat betekent dat de opname van deze PET tracer op baseline niveau in het brein hoger is dan bij sterkere substraten. Hierdoor heeft [¹⁸F]MC225 de potentie om niet alleen afname in P-gp functie te meten, zoals nu gebruikte P-gp PET tracers als [¹¹C]verapamil, maar ook toenames.

Het doel van dit proefschrift was het valideren van [¹⁸F]MC225 als specifieke meet-methode voor de P-gp functie van de bloed-hersenbarrière door het onderzoeken van de PET-tracer in dierstudies, gezonde vrijwilligers en in patiënten met de ziekte van Alzheimer. De uitkomsten van deze studies werden in verschillende hoofdstukken beschreven en toegelicht:

In de inleiding van het proefschrift werd de huidige kennis over P-gp in de bloed-hersenbarrière belicht, met speciale aandacht voor de impact van veranderingen in P-gp functie op psychiatrische en neurologische aandoeningen en de invloed van

deze transporter op geneesmiddelen en geneesmiddelresistentie. Veranderingen in P-gp functie worden geassocieerd met diverse neurodegeneratieve en psychiatrische aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, epilepsie, depressie en schizofrenie. Een meerderheid van de geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van psychiatrische en neurologische aandoeningen hebben een zwakke, matige of hoge affiniteit als P-gp substraten of P-gp remmers en veranderingen in P-gp functie kunnen hierdoor aanzienlijke effecten hebben op de behandeluitkomst. De rol van P-gp in zowel de pathofysiologie van ziekten als geneesmiddelresistentie maakt P-gp een interessant doelwit voor de *in vivo* metingen die gedaan kunnen worden middels PET.

Vervolgens werd de sensitiviteit van [¹⁸F]MC225 voor subtiele veranderingen in P-gp functie geëvalueerd in een preklinische dierstudie. Er werd gebruik gemaakt van dosisafhankelijke inhibitie van P-gp functie door middel van tariquidar. In deze studie werd aangetoond dat het mogelijk is om met [¹⁸F]MC225 kleine veranderingen in P-gp functie te identificeren. Deze hoge gevoeligheid voor kleine veranderingen is van groot belang voor verschillende klinische toepassingen waarbij de P-gp functie slechts minimaal is veranderd, zoals de diagnostiek van neurodegeneratieve ziekten in een zeer vroeg stadium en de detectie van veranderingen in P-gp functie als gevolg van veroudering. In een vervolgstudie werd vervolgens de farmacokinetiek, test-retest



Parametrische afbeeldingen van $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$. Bovenste rij: een T1-gewogen referentie MRI. Middelste en onderste rij: representatieve parametrische V_T afbeeldingen van respectievelijk een gezonde vrijwilliger en een patiënt met M. Alzheimer.

variabiliteit en specificiteit van $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ onderzocht in een van de eerste humane $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ studies. Verschillende farmacokinetische modellen werden getest en uiteindelijk werd het reversibele two tissue-compartmentmodel (2T4K) geselecteerd als voorkeursmodel en het distributievolume (V_T) als meest optimale parameter. De V_T vertegenwoordigt de verhouding van de radioligand-concentratie in het doelweefsel ten opzichte van die in plasma bij evenwicht, en correspondeert omgekeerd evenredig met de P-gp functie. Met het gebruik van dit model toonde $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ een relatief hoge test-retest variabiliteit van 28%.

Ondanks deze hoge test-retest variabiliteit werden na toediening van ciclosporine, een specifieke P-gp inhibitor, een significante verhoging van de V_T van gemiddeld 46% gevonden, welke substantieel genoeg bleek om de test-retest variabiliteit te

overstemmen.

Voor de farmacokinetische analyses die werden uitgevoerd in dit proefschrift was gedurende de PET-scans invasieve arteriële bloedafname nodig om een adequate inputcurve te genereren. Om een manier te vinden om deze bloedafnameprocedures te vermijden, werd in een reviewartikel de correlatie tussen verschillende potentiële niet-invasieve methoden voor het genereren van kinetische inputfuncties (PBIF, IDIF, SIME) en de gevestigde gouden standaard van arteriële bloedafname voor PET-hersenstudies beoordeeld. Er werd op basis van deze review geconcludeerd dat voor een niet-invasieve $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ analyse een image derived input function (IDIF) wellicht goede resultaten zou kunnen opleveren en deze methode werd vervolgens geëvalueerd in veertien gezonde proefpersonen. De uitkomsten tussen de AIF en IDIF input curves werden vergeleken en lieten helaas slechts een zwakke correlatie zien, welke wellicht werd veroorzaakt

door de relatief kleine omvang van de carotiden en de gelimiteerde spatiale resolutie van de gebruikte PET scanner. Op het moment van schrijven loopt een vervolgstudie op de Vision Quadra met een grotere field of view, waardoor het brein en de aorta tegelijk dynamisch gescand kunnen worden en de activiteit in het grotere bloed volume in de aorta als basis voor de inputcurve gebruikt kan worden. Het sluitstuk van het proefschrift was een nog lopende studie waarin $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ getest werd in een groep patiënten met de ziekte van Alzheimer. Er werd een V_T toename van 52,1% gevonden ten opzichte van een overeenkomende groep gezonde vrijwilligers. Met deze eerste positieve resultaten legt deze studie een goede basis voor toekomstige studies naar andere neurodegeneratieve en psychiatrische aandoeningen.

Conclusies en toekomstperspectieven

Samenvattend werd in dit proefschrift aangetoond dat $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ PET-beeldvorming accuraat en veilig toegepast kan worden in de mens en dat het mogelijk is adequaat verschillen te meten in P-gp functie met deze nieuwe PET-tracer. Echter, kwantificatie van de P-gp functie middels het farmacokinetisch modelleren van de tracer blijft tot nu toe nog essentieel voor de interpretatie van $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ PET data, aangezien vereenvoudigde analytische benaderingen tot dusver niet nauwkeurig zijn gebleken voor accurate metingen. De uitkomsten van de studies in dit proefschrift hebben de eerste stappen gezet in het bestuderen van deze nieuwe PET-tracer in de mens, waarmee de fundering werd gelegd voor gebruik van de tracer voor andere toepassingen, zoals de evaluatie van therapieresistentie voor bepaalde geneesmiddelen, geneesmiddelontwikkeling en (vroeg) pathofysiologische diagnostiek bij diverse neurologische en psychiatrische aandoeningen. ♦

Quantification of immuno-PET imaging in cancer



Jessica Wijngaarden, PhD

March 19, 2025
Vrije Universiteit Amsterdam

Promotores:

Prof. R. Boellaard, PhD
Prof. C.W. Menke - van der Houven
van Oordt, MD, PhD

Co-promotor:

Ir. M.C. Huisman, PhD

Over the past few decades, immuno-PET has demonstrated its value by enabling both visual and quantitative investigations of the immune system *in vivo* (1). In the development of monoclonal antibody (mAb)-based therapy, immuno-PET helps answering important questions related to 1) the pharmacokinetics of the drug or molecule: "What is the distribution of the drug or molecule?"; 2) study optimisation: "What is the optimal imaging mass dose and time point?"; and 3) target engagement: "Does the drug or molecule reach and interact with the target?". Immunohistochemistry (IHC) is traditionally used to assess protein expression in tumours before

applying mAb-based treatments targeting that protein. However, the reliability of IHC may be affected by intra- and intertumoural heterogeneity and dynamic changes in target expression due to therapy or target recycling. Immuno-PET imaging provides advantages over IHC regarding these concerns. The focus of this PhD project was on assessing optimal quantification methods for the immuno-PET tracers [^{18}F]F-AraG and ^{89}Zr -mAbs, giving insight into tracer pharmacokinetics, target engagement and study optimisation.

[^{18}F]F-AraG PET imaging

Recently, [^{18}F]F-AraG was developed as a novel PET tracer for imaging activated T cells (2). An important step in the development of a PET tracer is characterising its pharmacokinetics to validate simplified uptake measures for the quantification of PET uptake. The pharmacokinetics of [^{18}F]F-AraG tumour lesion uptake were analysed in thirteen patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The dynamic blood sampling and PET imaging best fit an irreversible model with the K_i as a measure for irreversible uptake. The irreversible kinetics of [^{18}F]F-AraG in tumour tissue correspond to the proposed biological mechanism of [^{18}F]F-AraG uptake in the T cell. Blood-corrected uptake measures, tumour-to-blood ratio (TBR) and tumour-to-plasma ratio (TPR) showed the strongest correlations with K_i , thus demonstrating the greatest potential for accurately quantifying tumour lesion [^{18}F]F-AraG uptake in patients with NSCLC.

Quantification of ^{89}Zr -immuno-PET

In contrast to ^{18}F -labelled tracers, ^{89}Zr -

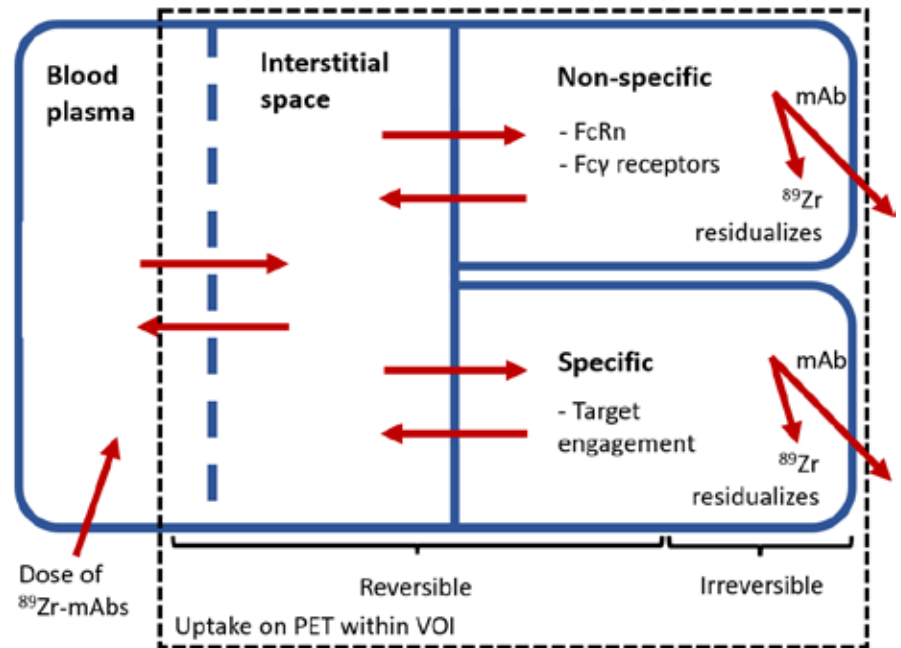
mAbs exhibit different distribution characteristics due to their relatively large size. In conventional pharmacokinetic modelling, tracer uptake is quantified dynamically during the distribution and uptake time of the tracer, as applied to [^{18}F]F-AraG. Due to their slow distribution, ^{89}Zr -mAbs would require a PET scan with a duration of several days, which is impossible. Instead, multiple static PET scans are obtained on the days after tracer administration to provide dynamic information. Additionally, an irreversible model is assumed based on the residualising characteristic of ^{89}Zr leading to the accumulation of ^{89}Zr within the tissue after target binding (1). This allows the use of Patlak graphical analysis (3), in which the data from multiple static PET scans are combined into one analysis. This analysis can be regarded as a simplified approach to obtain the K_i value, representing the rate of irreversible uptake. The effect of different imaging time points of ^{89}Zr -immuno-PET scans on the accuracy and precision of Patlak results was investigated during a simulation study. Inclusion of a blood sample and PET scan 24 hours after tracer administration provided more accurate and precise results as compared to without, while the exact timing of the other two time points was not critical.

It is desirable to use simplified uptake measures obtained from a single PET scan to quantify ^{89}Zr -mAb uptake. While the standardised uptake value (SUV) is commonly used in PET imaging to quantify uptake, blood-corrected uptake methods such as TBR or TPR may be more appropriate for ^{89}Zr -immuno-PET because of the distribution of mAbs. Simplified

uptake measures, SUV_{BW} , TPR, and TBR, were validated against the Patlak-derived K_i value for quantification of ^{89}Zr -mAb uptake in tumours. When patients received similar mass doses, the use of SUV_{BW} was valid for quantifying irreversible uptake and comparing between patients. However, when variable mass doses of unlabelled mAbs were administered, a TBR or TPR was shown to be more reliable for quantifying irreversible uptake compared to SUV_{BW} . A TBR or TPR accounts for mass-dose-specific plasma activity concentrations (or plasma kinetics), which SUV_{BW} does not consider.

^{89}Zr -Immuno-PET as a tool to assess target engagement

Furthermore, understanding the pharmacokinetics underlying the quantification of ^{89}Zr -immuno-PET is essential for distinguishing actual target-specific uptake from the total measured PET signal, which also includes non-target-specific uptake (see figure). Previous literature provided two approaches to separate target-specific from non-target-specific uptake. The first is assessing whether the measured irreversible uptake exceeds a baseline Patlak-derived K_i value that represents non-target-specific irreversible uptake in that organ (4). The second is assessing whether irreversible uptake decreases with increasing mass doses, as this saturation effect indicates target engagement and therefore suggests target expression (5). Both these approaches were applied to PET imaging to demonstrate target engagement of immune checkpoint-targeting ^{89}Zr -mAbs in healthy organs. Overall, low mass doses resulted in uptake above baseline K_i values, and the uptake decreased with higher mass doses, both indicative of target engagement of the specific ^{89}Zr -mAb in the assessed organ. Additionally, the presence of non-target-specific irreversible ^{89}Zr -mAb



Schematic representation of the distribution and elimination of ^{89}Zr -mAbs within the body. ^{89}Zr -mAbs are administered to the blood plasma, distribute and are reversibly present inside the blood fraction and interstitial space of the tissue. Subsequently, several specific (binding to the target receptor) and non-specific (e.g. binding to FcRn within endothelial cells and Fcγ receptors on immunological cells) binding processes occur, which could both be reversible and irreversible. After irreversible binding of ^{89}Zr -mAb, ^{89}Zr residualises inside the cell leading to accumulation of PET signal within the volume of interest (VOI). ^{89}Zr -mAbs = zirconium-89 labelled monoclonal antibodies; FcRn = neonatal Fc-receptor; VOI = volume of interest

uptake in tumours was investigated. To assess non-target-specific irreversible uptake, Patlak graphical analysis was applied to data from two ^{89}Zr -immuno-PET studies that included incidental findings of biopsy-proven target-negative tumours. Irreversible ^{89}Zr -mAb uptake in target-negative tumours was lower than in target-positive tumours and above zero, suggesting non-target-specific irreversible uptake in tumours. Although the sample size was small, the study highlighted the importance of accounting for non-target-specific irreversible uptake of ^{89}Zr -mAbs in tumours when quantifying and interpreting tumour uptake.

Conclusion

As immuno-PET demonstrates significant potential in the development of mAb-based therapy, valid quantification is crucial for interpreting immuno-PET scans. The quantification of immuno-PET advances towards actual measurements of target expression, unlocking new possibilities in drug development.

The full thesis is published online: <https://research.vu.nl/en/publications/quantification-of-immuno-pet-imaging-in-cancer> ♦

References

1. Van Dongen G, Huisman M, Boellaard R, et al. ^{89}Zr -immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied? *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;59:18-38
2. Namavari M, Chang YF, Kusler B, et al. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-9-beta-D-arabinofuranosylguanine: a novel agent for imaging T-cell activation with PET. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:812-8. doi:10.1007/s11307-010-0414-x
3. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1983;3:1-7
4. Jauw YWS, O'Donoghue JA, Zijlstra JM, et al. (^{89}Zr) -Immuno-PET: Toward a Noninvasive Clinical Tool to Measure Target Engagement of Therapeutic Antibodies In Vivo. *J Nucl Med*. 2019;60:1825-32
5. Menke-van der Houven van Oordt CW, McGeoch A, Bergstrom M, et al. Immuno-PET Imaging to Assess Target Engagement: Experience from (^{89}Zr) -Anti-HER3 mAb (GSK2849330) in Patients with Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2019;60:902-9. doi:10.2967/jnumed.118.214726

Quantification of P-glycoprotein function using $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ PET



Giordana Salvi de Souza, PhD

April 23, 2025
University of Groningen

Promotores:

Prof. C. Tsoumpas, PhD
Prof. A.A. Lammertsma, PhD

Co-promotores:

G. Luurtsema, PhD
C.R.G. Furini, PhD

P-glycoprotein (P-gp), a member of the ATP-binding cassette (ABC) transporter family, plays a vital role in drug distribution, barrier function, and disease mechanisms. It is highly expressed at biological interfaces such as the blood-brain barrier (BBB), gastrointestinal tract, liver and kidneys, where it actively effluxes xenobiotics and therapeutic agents, thereby affecting drug efficacy and resistance. Beyond drug delivery, P-gp is involved in neurodegenerative diseases, epilepsy and cancer resistance, making it a key target in clinical research. In the central nervous system (CNS), P-gp extrudes

substrates to protect neural integrity and prevent the accumulation of harmful compounds. Dysfunctional P-gp has been linked to disorders such as Parkinson's disease (PD), where impaired efflux may cause the accumulation of neurotoxic proteins, such as α -synuclein. This dysfunction, together with BBB disruption, may accelerate disease progression by allowing toxic substances to accumulate in the brain.

Given its critical role in maintaining CNS homeostasis, understanding the factors that regulate P-gp function is essential. Genetic polymorphisms, pathologies, and environmental factors have an effect on P-gp function, affecting pharmacokinetics and drug efficacy. Positron emission tomography (PET) using positron emitting tracers, such as $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$, facilitates non-invasive *in vivo* assessment of P-gp function.

The work presented in the thesis aimed to refine P-gp quantification methods for $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ PET, investigating sex-related differences, neurodegenerative disorders and alternative tracer administration routes for assessing the gut-brain axis. Five studies were designed to address these objectives.

The first study investigated a method for generating blood time-activity curves (BTACs) without the need for continuous arterial sampling. Aortic arch-derived BTAC (BTAC_{AA}) showed discrepancies compared with manual arterial samples, underestimating at early and overestimating at late time points. When calibrated using manual arterial samples, however, $\text{BTAC}_{\text{AA_CAL}}$ provided reliable estimates

of volume of distribution (V_T). Similarly, internal carotid artery (ICA)-derived BTAC, calibrated with manual arterial samples, yielded consistent V_T results comparable with $\text{BTAC}_{\text{AA_CAL}}$, highlighting its potential as an alternative input function source for PET quantification. Meanwhile, venous sampling reliably estimated plasma-to-whole blood ratios and plasma parent fractions, but failed to calibrate BTAC and estimate V_T .

Another objective was to explore potential sex-related differences in P-gp function at the BBB in a cohort of healthy older adults (55+) using $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ PET imaging. Results of this study showed that male and female participants exhibited no substantial differences in V_T values across various brain regions. These findings suggest that sex does not appear to affect P-gp function at the BBB in this age group. However, further research in younger populations may be needed to investigate the possible effects of hormonal differences on P-gp function.

To investigate the clinical relevance of P-gp function in neurodegenerative disorders, the thesis also examined P-gp function in the brain and small intestines of four patients with Parkinson's disease (PD) (figure 1). No significant differences in V_T values were observed between brain and small intestines of PD patients and healthy controls. However, regional variations in brain V_T and a trend towards lower intestinal V_T in PD warrant further investigations in larger cohorts to explore the effects of disease stage and symptom severity.

Expanding on the potential of alternative tracer administration

routes, a scoping review was conducted to evaluate the use of oral administration in PET imaging. It identified studies involving oral administration in humans, primates, and rodents. Unfortunately, there was substantial variability across studies in acquisition protocols, quantification methods and pharmacokinetic measures. Despite this, oral tracer administration could be a valuable tool for quantitatively

characterising the gastrointestinal tract and understanding the absorption, distribution, metabolism and excretion of various compounds, including vitamins, pharmaceuticals, plastics and peptoids. In addition, this route offers insights into the dynamics of the gut-brain axis, enabling the quantitative study of how compounds transit and interact within the gastrointestinal tract and reach the brain. Finally, a preclinical study investigated

the feasibility of administering [^{18}F]MC225 orally. This study demonstrated that fasting and modified gavage techniques improved concentration levels and visualisation of the brain. However, in contrast to expectations, the P-gp inhibitor tariquidar did not increase brain tracer concentrations, indicating that the observed signals were mostly due to non-specific uptake. Figure 2 illustrates both brain and

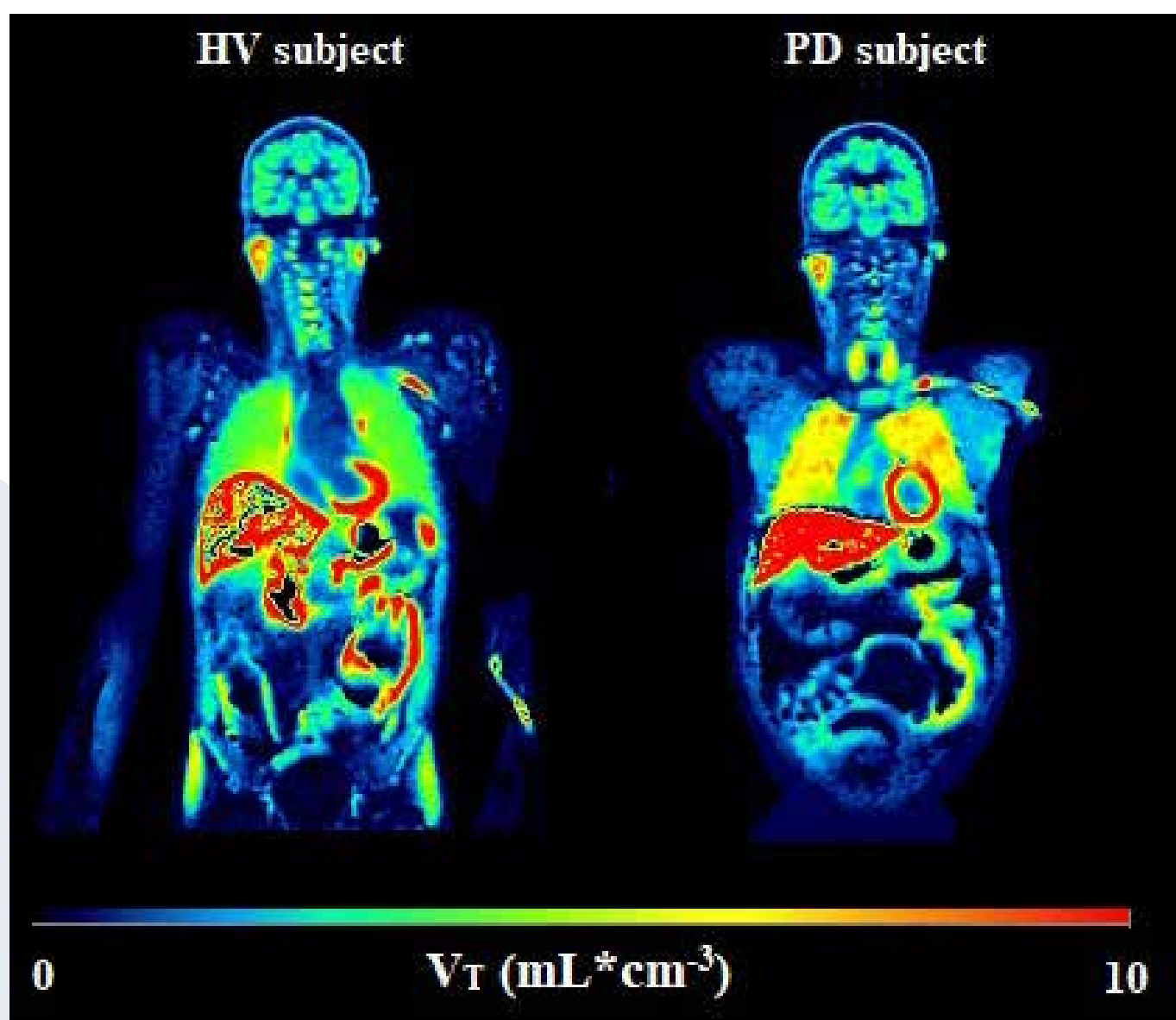


Figure 1. Parametric images showing the volume of distribution (V_T) values in a representative healthy volunteer (HV) and a Parkinson's disease (PD) patient.

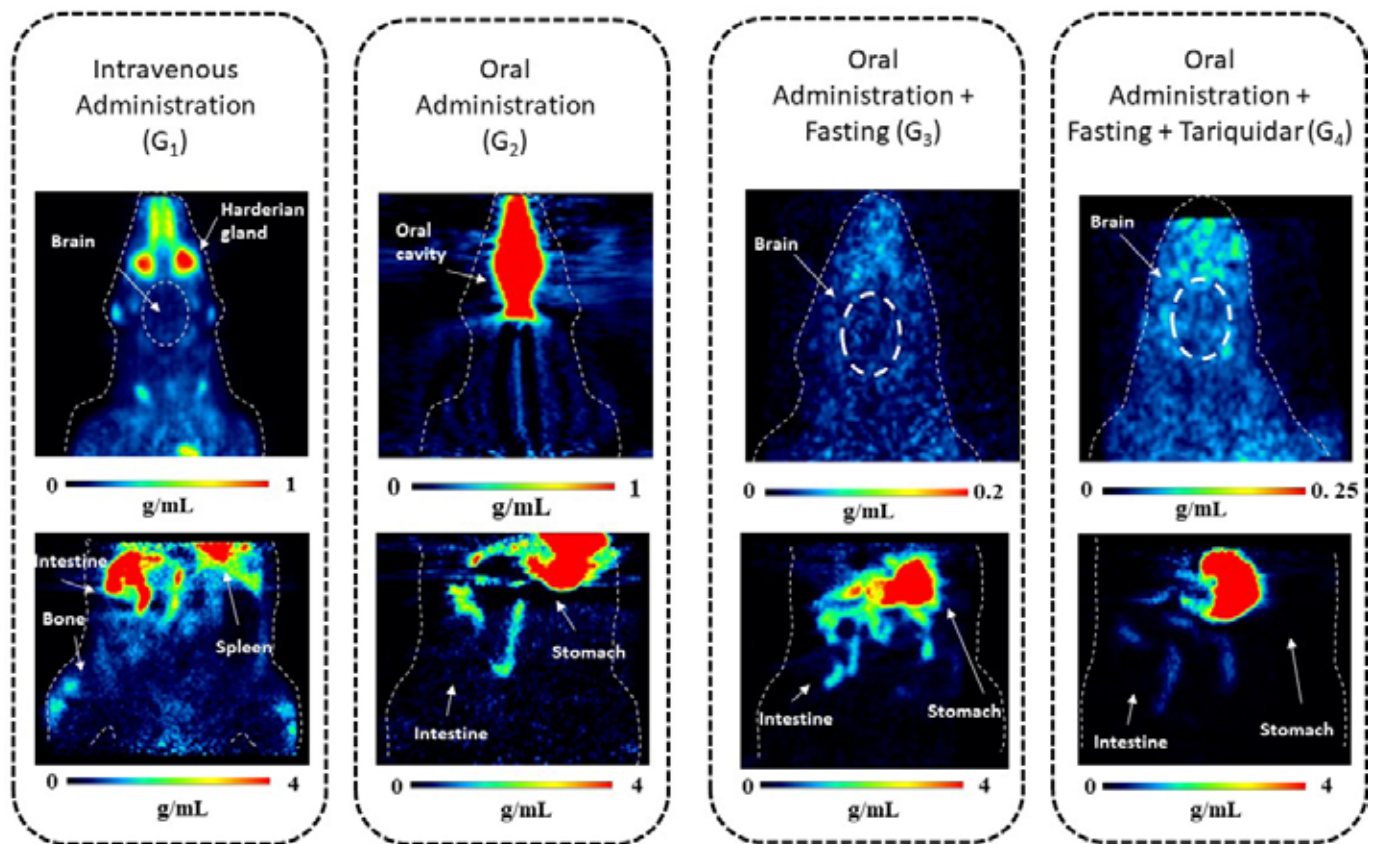


Figure 2. Coronal slices through brain images for each group investigated are presented in standardised uptake values (SUV in g/mL). Static images were acquired from 0 to 90 minutes for the intravenous administration group (G_1) and the oral administration group (G_2), and from 0 to 96 minutes for the oral administration plus fasting group (G_3) and the oral administration plus fasting and tariquidar group (G_4). In addition, 15 min static [^{18}F]MC225 PET images of the abdomen are depicted. Abdominal scans are not directly comparable between groups due to differences in acquisition time: for G_1 and G_2 , scans were acquired 98 minutes after tracer administration, while for G_3 and G_4 , scans were acquired 248 minutes after tracer administration.

abdominal PET images for each group investigated in this study. Stability studies confirmed that [^{18}F]MC225 remains stable under simulated gastric conditions, implying possible intestinal metabolism involving P-gp and CYP3A4.

In conclusion, this thesis furthers the understanding of [^{18}F]MC225 PET imaging and its potential to elucidate the role of P-gp in health and disease. The work identifies

methodological limitations, such as partial volume effects and motion correction for intestinal imaging, and proposes future directions, including expanding clinical PD studies and non-invasive quantification methods, as well as investigations into the role of environmental factors, food intake, and microbiota in modulating P-gp function.

The complete thesis can be found online at: [10.33612/diss.1279090531](https://doi.org/10.33612/diss.1279090531) ♦

Advancing diagnostics in sarcoidosis and ILD: FDG-PET and immuno-PET innovations



Human Adams, MD, PhD

3 juni 2025
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. J.C. Grutters, MD, PhD

Co-promotores:
R.G.M. Keijsers, MD, PhD
E.M.W. van de Garde, PhD

Inleidende paragraaf

Sarcoïdose en interstitiële longaandoeningen (ILD) vormen een klinisch en biologisch heterogene groep van aandoeningen die gepaard gaan met ontsteking en/of fibrose van het longparenchym. De beoordeling van ziekteactiviteit en het voorspellen van ziektebeloop blijven in de praktijk uitdagend, mede door het ontbreken van gestandaardiseerde biomarkers en betrouwbare klinische parameters. Nucleaire beeldvorming, in het bijzonder met PET, biedt unieke mogelijkheden om inflammatoire en immuun-gemedieerde processen *in vivo* zichtbaar te maken. In dit proefschrift worden recente ontwikkelingen beschreven in de

toepassing van [^{18}F]FDG-PET/CT en immuno-PET bij sarcoïdose en ILD, met als doel het verbeteren van diagnostiek, monitoring en therapierespons.

FDG-PET bij sarcoïdose: richting kwantitatieve ziekte-evaluatie

De waarde van [^{18}F]FDG-PET/CT in de diagnostiek van sarcoïdose is inmiddels breed erkend, vooral bij het aantonen van actieve inflammatie in long- en extrapulmonaal weefsel. In dit onderzoek is een nieuwe volumetrische PET-analysemethode gevalideerd waarmee de globale ontstekingslast in de longen objectief gekwantificeerd kan worden. Deze methode vertoonde een sterkere correlatie met biomarkers voor ziekteactiviteit dan conventionele metingen zoals SUVmax. Daarnaast werd aangetoond dat [^{18}F]FDG-PET/CT superieur is aan conventionele beeldvorming (zoals HRCT en röntgen) voor het detecteren van actieve ziekte, met implicaties voor behandeldoelen en follow-up. De bevindingen ondersteunen het potentieel van [^{18}F]FDG-PET/CT als standaardinstrument voor therapiebeslissingen bij pulmonaire sarcoïdose.

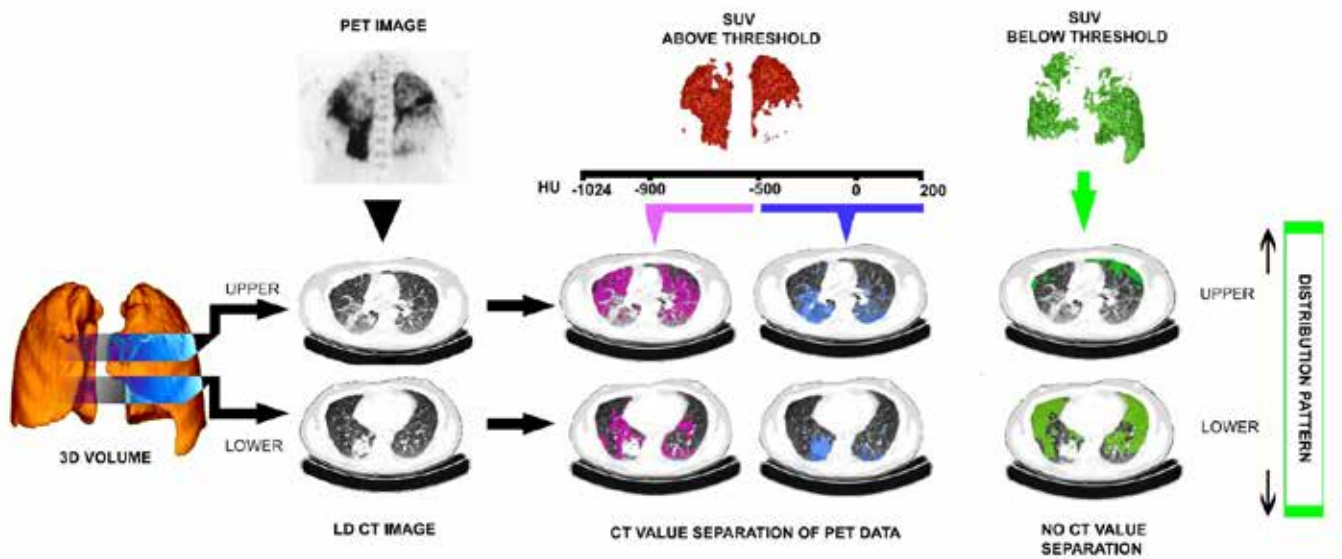
Radiomics-integratie in ILD: verfijning van beeldgestuurde fenotypering

In interstitiële longaandoeningen is het onderscheiden van inflammatoire versus fibrotische componenten essentieel voor gerichte behandeling. In dit proefschrift is onderzocht of radiomics-analyse van [^{18}F]FDG-PET/CT bijdraagt aan een preciezere karakterisering van ILD-subtypes. Door kwantitatieve kenmerken van

CT-beelden (zoals textuur, verdeling en dichtheid) te combineren met FDG-opnamepatronen, konden patiëntengroepen worden geïdentificeerd met verschillende ziekteprofielen, zie figuur. Deze geïntegreerde beeldanalyse bleek relevant voor het voorspellen van ziekteprogressie en behandelrespons. De resultaten suggereren dat radiomics een aanvullende laag biedt bovenop visuele interpretatie, en als basis kan dienen voor datagedreven behandelalgoritmen binnen de heterogene ILD-populatie.

Immuno-PET met ^{89}Zr -rituximab: inzicht in B-celactiviteit en behandelrespons

Een belangrijk deel van dit proefschrift richt zich op de rol van B-cellen bij therapieresistente ILD. In een prospectieve klinische trial is [^{89}Zr]Zr-rituximab immuno-PET toegepast om de *in vivo* verdeling en target-binding van rituximab te visualiseren bij patiënten met interstitiële pneumonitis. De tracer toonde heterogene pulmonaire opnamepatronen, waarbij hogere uptake correleerde met klinische verbetering na rituximabtherapie. Daarnaast werd bij non-responders een afwijkend splenisch opnamemechanisme waargenomen, wat wijst op een mogelijk alternatieve, immuungemedieerde resistentieroute. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van immuno-PET als voorspellende biomarker voor therapiegericht gebruik van B-cel depletie, en dragen bij aan gepersonaliseerde besluitvorming in de ILD-zorg.



Beeldanalyse op basis van het totale longvolume en gecombineerde PET- en CT-data. De longen worden gesegmenteerd op basis van de low-dose CT, waarna het PET-volume wordt berekend. Analyse van het PET-volume kan worden uitgevoerd met een specifieke SUV-drempelwaarde (standaard ingesteld op 1,0). Aanvullende clustering van SUV-waarden in combinatie met CT-waarden binnen de PET-regio's levert extra parameters op voor analyse en patroonherkenning.

paars: CT-waarden tussen -900 en -500 HU; blauw: CT-waarden tussen -500 en 200 HU; rood: volume met SUV boven de drempel; Groen: volume met SUV onder de drempel.

Beeld afkomstig uit RITUX-IP studie.

Conclusie en klinische implicaties

De in dit proefschrift beschreven studies benadrukken de meerwaarde van PET-gebaseerde beeldvorming bij inflammatoire longziekten, zowel in diagnostische precisie als in het monitoren van therapierespons. ^{18}F FDG-PET/CT draagt bij aan het objectiveren van ziekteactiviteit bij sarcoïdose, terwijl radiomics een nieuw raamwerk biedt voor fenotypering van ILD. Immuno-PET met ^{89}Zr -rituximab introduceert een innovatieve benadering om biologische respons op B-celtherapie zichtbaar te maken en mogelijk te voorspellen. Deze technologie kan

potentieel ook worden toegepast in het evalueren van de distributie en effectiviteit van celtherapieën, zoals CAR-T-cellen, die momenteel onderzocht worden in pulmonale en systemische inflammatoire contexten. Gezamenlijk illustreren deze resultaten hoe moleculaire beeldvorming ingezet kan worden voor gepersonaliseerde besluitvorming in een domein dat traditioneel afhankelijk is van indirecte markers. De implementatie van deze technieken vereist verdere validatie en integratie in klinische workflows, maar vormt een veelbelovende stap richting precisiegeneeskunde bij inflammatoire longziekten. ♦

Multimodale beeldvorming voor het personaliseren van sarcoomzorg



Timo Kalisvaart, MD, PhD

12 juni, 2025
Universiteit van Leiden

Promotores:

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

Co-promotor:

W. Grootjans, PhD

[¹⁸F]FDG-PET en sarcomen

Elk jaar wordt bij ongeveer achthonderd patiënten in Nederland een sarcoom, een kwaadaardige bot- en wekedelen tumor, gediagnosticeerd (1). Ondanks deze relatief lage incidentie is onderzoek naar de ziekte van groot belang. Veelal zijn patiënten jong, kind of adolescent, en de vijfjaarsoverleving ten tijde van diagnosestelling is slechts een krappe zestig procent (2). Behandeling van de patiëntengroep is complex, onder andere door de heterogeniteit van de ruim honderdvijftig verschillende subtypes sarcomen die worden beschreven in de World Health Organisation Classification of Soft Tissue and Bone Tumours (3). De afgelopen

decennia heeft het karakteriseren van tumorweefsel met medische beeldvorming de zorg voor patiënten met een bot- en wekedelen tumoren verbeterd. Diagnostisering van het type tumor, stadiëring van de uitgebreidheid van ziekte en het monitoren van de reactie op therapie zijn allen deels of volledig afhankelijk van beeldvorming. Er zijn nog veel openstaande vragen over welke beeldvormingsmodaliteit voor welk type sarcoom de meeste relevante informatie biedt, en hoe deze beelden het beste kunnen worden afgelezen, geanalyseerd en geïnterpreteerd (4). Dit biedt ruimte voor verder onderzoek. Voor artsen is het de uitdaging om zowel de sarcomen als groep van tumoren beter te begrijpen, als de eigenschappen van individuele tumorlaesies. Dit inzicht is cruciaal voor het opstellen van gepersonaliseerde behandelplannen in de toekomst. In mijn proefschrift heb ik de potentie van [¹⁸F]FDG-PET scans om de zorg voor patiënten met een bot- en wekedelentumor te verbeteren geëxploreerd, en methodes ontwikkeld om onderzoek in de toekomst te optimaliseren.

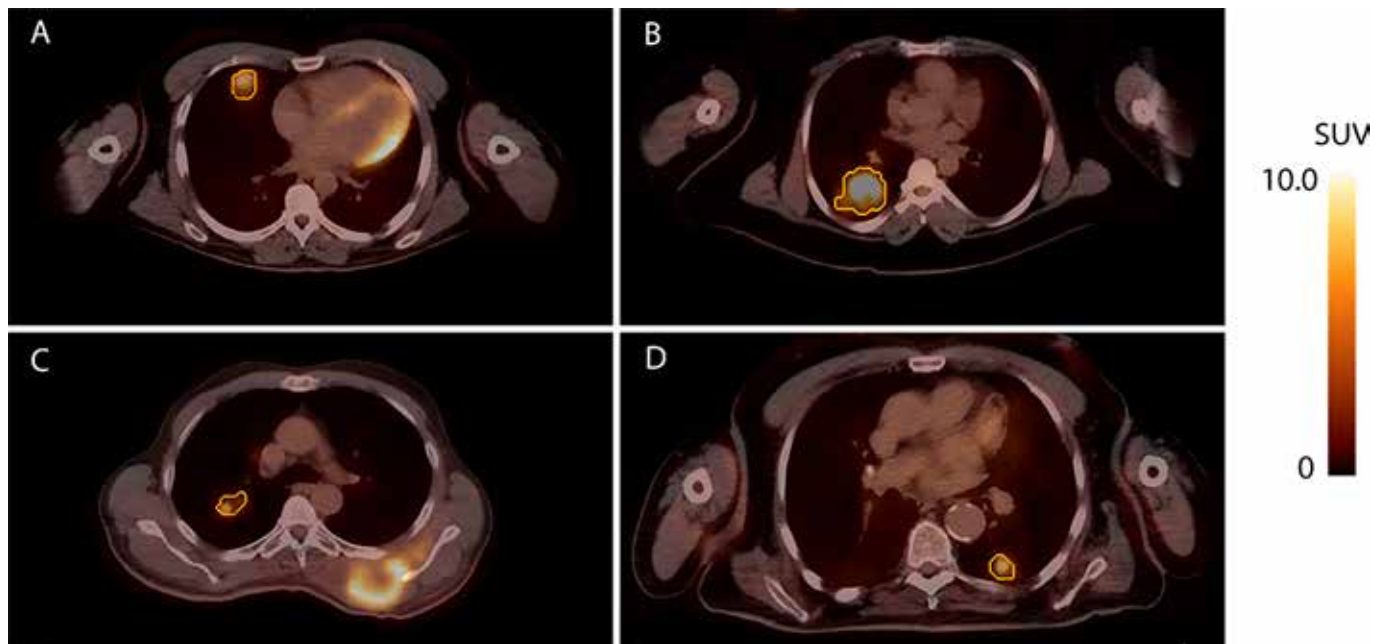
De waarde van [¹⁸F]FDG-PET parameters

Momenteel worden [¹⁸F]FDG-PET scans ingezet bij geselecteerde patiënten om tumorlokaties van sarcomen met onvoorspelbare metastaseringspatronen, zoals angio- of rhabdomyosarcoom, te identificeren. Daarnaast worden deze scans gebruikt voor het monitoren van het effect van therapie, bijvoorbeeld TKI-behandeling bij patiënten met gemetastaseerde GIST en chemotherapie bij gemetastaseerd sarcoom (5). De grote hoeveelheid

informatie die een PET scan biedt, kan in theorie nog veel meer waardevolle gegevens opleveren voor behandelaren. Een voorbeeld hiervan is het kwantificeren van tumoreigenschappen op [¹⁸F]FDG-PET scans, die gemaakt worden om de ziekte te stadiëren bij patiënten met gemetastaseerd wekedelen sarcoom. In een retrospectieve studie vond onze onderzoeksgroep een associatie tussen de mate van [¹⁸F]FDG-stapeling in tumorweefsel en de overleving van deze patiënten (6), zie figuur 1. Deze prognostische [¹⁸F]FDG-PET parameters kunnen zowel patiënt als behandelaar helpen bij het maken van complexe behandelkeuzes.

De (spatiële) link met tumorbiologie

Van veel biologische verschillen tussen tumoren is nog onbekend hoe deze zich precies laten herkennen op beeldvorming. Zo kan verandering als gevolg van radiotherapie zich in wekedelensarcomen presenteren als fibrose, hyalinisatie of necrose, maar kunnen we die entiteiten op beeldvorming niet goed onderscheiden. Om radiologische parameters te vinden die dit onderscheid wel mogelijk maken, hebben wij een interdisciplinaire onderzoeksmethode ontwikkeld. Hierbij worden gedigitaliseerde histologische coupes ruimtelijk geregistreerd aan de hand van radiologische en nucleair geneeskundige beelden (7). We maken hiervoor gebruik van 3D-geprinte tumormallen zodat pathologische verwerking van geresecteerde tumoren exact in een vooraf geselecteerd vlak kan plaatsvinden. Met de data die hieruit voortkomt kan histologie-gestuurde



Figuur 1. Voorbeelden van $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET/CT scans van patiënten met longmetastasen van wekedelensarcomen met verschillende metabole kenmerken. VOI's (volumes of interest) zijn in oranje omlijnd. (A) Een metastase met een SUVmax van 6,1, vastgesteld 22 maanden na resectie van een ongedifferentieerd wekedelensarcoom in de rechter m. deltoïdeus; (B) Een metastase met een SUVmax van 9,0, vastgesteld 34 maanden na resectie van een ongedifferentieerd wekedelensarcoom in de rechter gluteus maximus; (C) Een metastase met een SUVmax van 5,2, gelijktijdig vastgesteld met een myxofibrosarcoom afkomstig van de linker thoraxwand; (D) Een metastase met een SUVmax van 7,2, gelijktijdig vastgesteld met een lokaal recidief van een leiomyosarcoom in het rechteronderbeen.

multimodale beeldanalyse verricht worden. Met deze methode worden twee belangrijke limiterende factoren in radiologisch onderzoek naar sarcomen omzeild, namelijk tumorheterogeniteit en het gebrek aan ruimtelijke correlatie van met een histologische referentie. De eerste resultaten van twintig onderzochte sarcomen suggereren dat combinaties van parameters uit $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET scans, dynamische MRI en diffusiegewogen MRI het mogelijk maken om fibrose, hyalinisatie en necrose te herkennen én van elkaar te onderscheiden.

Harmonisatie van scans

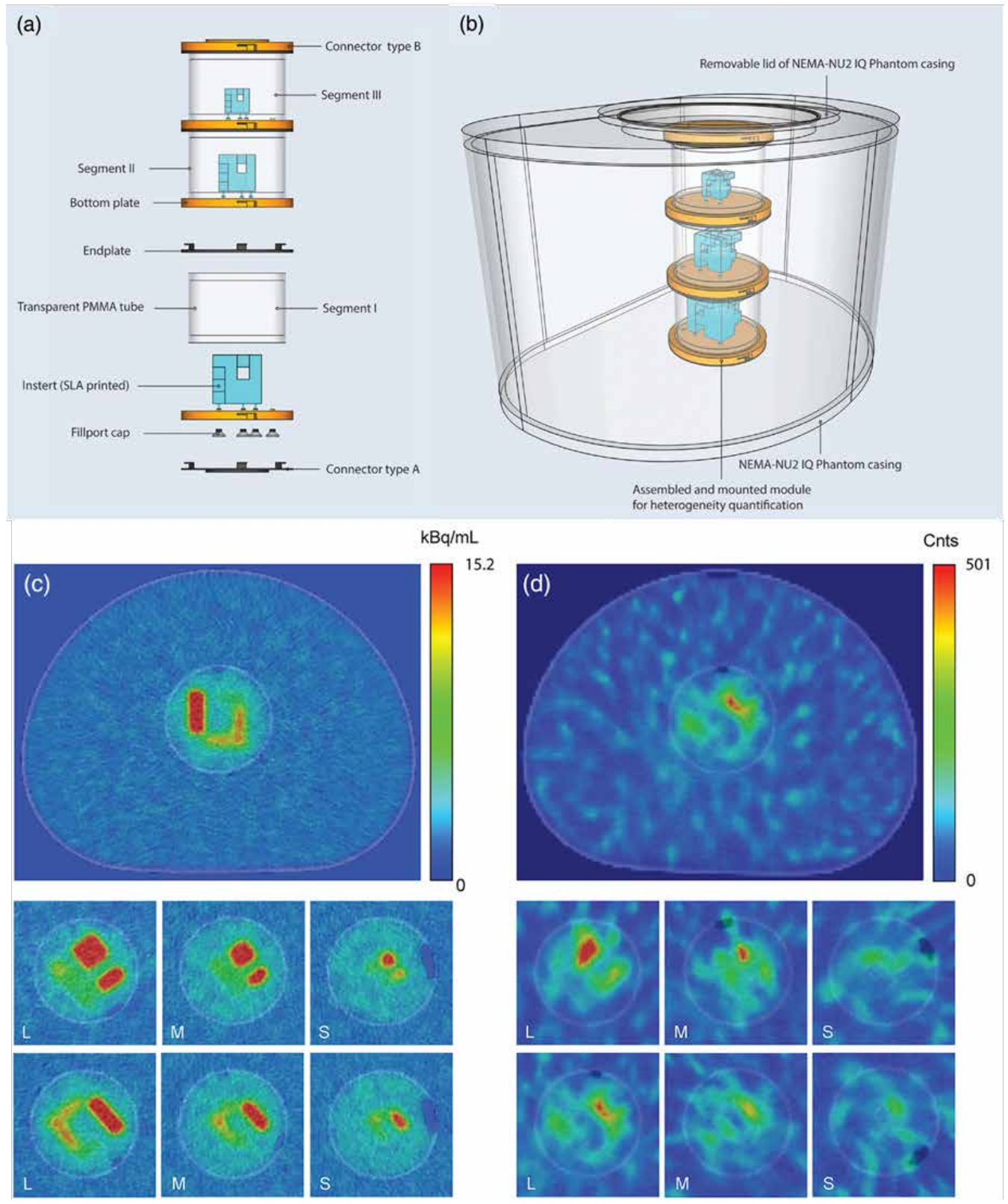
Met het extraheren van steeds complexere radiologische parameters neemt het belang van betrouwbare en nauwkeurige kwantificatie toe. Om kwantitatieve radiologische modellen voor patiënten met een sarcoom in meerdere ziekenhuizen te kunnen implementeren en valideren hebben

wij een beeldvormingsfantom ontwikkeld dat heterogeniteit in aankleuringspatronen, en dus de eigenschappen van een sarcoom, simuleert (8), zie figuur 2. In verband met de opkomst van hybride beeldvormingstechnieken zoals PET/CT en PET/MRI, en met onze eigen bevindingen dat combinaties van beeldvormingsmodaliteiten meer inzicht kunnen geven in tumorbiologie, is het fantoom zo ontwikkeld dat het op de meest voorkomende beeldvormingsmodaliteiten kan worden ingezet. Het 3D-geprinte fantoom is succesvol getest op $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc}$ -SPECT, CT, en T1-gewogen MRI. Onze eerste validatiestudie met het fantoom toont dat voor de drie modaliteiten die het meest worden gebruikt in onderzoek naar sarcomen, CT, MRI en $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET, er 73 van de 93 geteste kwantitatieve textuurkarakteristieken -

vaak radiomics genoemd - beschouwd kunnen worden als goed herhaalbaar, ongeacht mate van heterogeniteit van het gescande fantoom. Deze bevindingen suggereren dat het fantoom in toekomstige studies goed gebruikt kan worden voor harmonisatie van scans van patiënten met een sarcoom.

Deep learning algoritmes voor $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET reconstructie

Nieuwe methodes voor beeldreconstructie voor $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET die gebruik maken van deep learning of kunstmatige intelligentie om kosten en tijd te besparen, zijn in opkomst in de wetenschap en kliniek. Dit roept een belangrijk vraagstuk op voor radiologisch onderzoek, omdat het effect van deze methodes op de kwantitatieve parameters die gebruikt worden voor beeldanalyse nog onbekend is. In een studie aan



Figuur 2. A) Schematisch overzicht van het fantoom met drie segmenten/inzetstukken om verschillende gradaties van heterogeniteit na te bootsen; (B) Geassembleerd fantoom in een NEMA-NU2 IQ casing; Gedetailleerde afbeeldingen van (C) PET en (D) SPECT beelden van de grote (L), middelgrote (M) en kleine (S) inzetstukken, allemaal in dezelfde oriëntatie uitgelijnd.

de Universiteit van Oxford, waar deep learning gestuurde reconstructie algoritmes voor [¹⁸F]FDG-PET scans verkregen op GE scanners al in de kliniek worden gebruikt, hebben wij met ons fantoom aangetoond dat deze nieuwe reconstructiemethoden inderdaad een groot effect hebben op 30 tot 40% van de radiomics (9). Toch geldt voor het overgrote deel van de radiomics, 96% in fantoom scans en 90% in sarcoom scans, dat de waarden vergelijkbaar zijn wanneer de scan met deep learning of de gouden standaard is gereconstrueerd. Deze resultaten geven inzicht in de prestaties van op deep learning gebaseerde reconstructie algoritmes en laten zien dat er veel potentie is voor het gebruik van deep learning bij de harmonisatie van beelden in toekomstige sarcoomstudies.

Conclusie

Kwantitatieve beeldvorming bij sarcomen is complex vanwege de zeldzaamheid en heterogeniteit van de tumoren. Als gevolg hiervan is de klinische implementatie van onderzoeksbevindingen en predictiemodellen uitdagend. In toekomstige studies, vooral die waarbij gebruik wordt gemaakt van kunstmatige intelligentie, moeten zorgvuldige overwegingen worden gemaakt ten aanzien van de opbouw van cohorten en onderzoeksmethodes met inachtneming van tumorbiologie. Harmonisatie van

beeldvormingsprotocollen en data is hierbij cruciaal, en fantoomstudies zijn noodzakelijk om klinische modellen bestand te maken tegen nieuwe ontwikkelingen in software en hardware. Tot slot verwachten wij dat onderzoeksmethodologie, zoals de door ons voorgestelde ruimtelijke correlatie van multimodale beeldvorming met histologische data, ons zal helpen de betekenis van kwantitatieve beeldvormingsparameters bij sarcomen en daarmee onderliggende biologische mechanismen verder te ontrafelen. ♦

Referenties

1. Stiller CA, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684e95
2. Stricker E, et al. Trends in Overall Survival among Patients Treated for Sarcoma at a Large Tertiary Cancer Center between 1986 and 2014. *Cancers*. 2023;15(2)
3. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020
4. Kalisvaart GM, et al. Personalising sarcoma care using quantitative multimodality imaging for response assessment. *Clin Radiol*. 2021;76(4):313
5. Gronchi A, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(). *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-65
6. Kalisvaart GM, et al. Prognostic value of quantitative [¹⁸F] FDG-PET features in patients with metastases from soft tissue sarcoma. *Diagnostics*. 2021;11(12):2271-2271. doi: 10.3390/diagnostics11122271
7. Kalisvaart GM, et al. A registration pipeline for digitized histopathology and multimodality imaging in sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2024) 51 (Suppl 1): S1-S1026, S413
8. Kalisvaart GM, et al. Design and evaluation of a modular multimodality imaging phantom to simulate heterogeneous uptake and enhancement patterns for radiomic quantification in hybrid imaging: A feasibility study. *Med Phys*. 2022;49(5):3093-106
9. Bonney LM, Kalisvaart GM, et al. Deep learning image enhancement algorithms in PET/CT imaging: a phantom and sarcoma patient radiomic evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 52, 3266-3277 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07149-7>

The AI-Powered Assistant for Whole Body Automated PSMA Quantification and Standardised Reporting ¹

- **Quantitative**
Assess all your patients' whole body PSMA PET/CT scans¹
- **Reproducible**
Create robust reports of patients' initial and follow-up scans¹
- **Standardised**
A single, comprehensive and standardised report¹



PYLCLARI AI® is a web application that performs automatic segmentation and quantification of PSMA PET/CT images.¹

1. EXINI Diagnostics AB. PYLCLARI AI Instructions for Use v2.3. 2023.

CE
0123

Source of image: Patient data from the PYTHON study.



Want to try PYLCLARI AI® today?
Contact us for more information:
info@pylclari-ai.com



Om te beginnen een bekentenis, ik ben niet zo dol op columns. Meningen zijn er meer dan genoeg in Nederland, ik lees liever een goed onderbouwd stuk. Aan de andere kant, discussie moet ergens starten, en dit lijkt me een goede plek. Want volgens mij is dat het doel van een column, die moet discussie uitlokken, zodat er wat gebeurt, zodat je een mening kunt vormen, en die kunt delen, zo komen we vooruit. Dat is de bedoeling, vooruit. Want ons vak gaat enorm vooruit, maar wel met horten en stoten.

Na het enorme succes van FDG-PET als doorbraak in oncologische diagnostiek in de jaren '90 bleef het erg lang stil. Ik leerde vroeger dat je alles kon labelen, the sky was the limit. Maar dat viel toch wat tegen. Eigenlijk is PSMA-PET pas weer de volgende wereldwijde opleving van nucleaire geneeskunde geworden - met excuus voor de neuro-

endocrinofielen, daar is prachtig werk gedaan, maar NET blijft een niche -. Voor impact moet je bij de big five zijn, net als in de diertuin.

Mag ik dan van deze plek gebruik maken om mijn hart te luchten over de FAPI faal? Niet om op iemands tenen te trappen, maar FAPI mag nu wel beschouwd worden als het meest gehypte radiofarmacon dat niet beschikbaar is. Want dat is het pijnpunt, de beschikbaarheid.

De SNM deelt trots een prijs uit voor het beste artikel van 2024 aan een team dat antilichamen ontwierp voor het ovariumcarcinoom. Ik wilde het meteen bestellen, maar afgezien van praktische bezwaren, voor ovariumcarcinoom bestaat al een uitstekende tracer: FAPI!

Het is niet aan jullie, niet aan mij, om dit te regelen, maar ergens, iemand moet toch zeggen dat dit een schande is voor ons vak? Hoe kunnen wij dagelijks chirurgen in het donker laten tasten bij een peritonitis carcinomatosa, terwijl het licht zo aan kan? Ja, er lopen trials, maar ik wil het nu! Er zijn al eindeloos veel studies gedaan die de superioriteit aantonen boven FDG, voor talloze aandoeningen. Het is aan ons om dat geluid harder te laten horen: de marktintroductie van radiofarmaca moet veel en veel sneller. Met PSMA hadden we een vliegende start: introductie via de universiteit van Heidelberg, omarming van de nucleaire community, introductie in het veld. Daarna uitgebreide validatie, en commerciële partijen die instappen en de beschikbaarheid garanderen. Prachtig! Met FAPI liep het helaas anders. Wie moeten we daar op aanspreken? De industrie? De EANM? De overheid? Het is fijn om mijn hart eens te luchten, met excuus voor deze wat negatieve start. Ik wil het beste voor mijn vak, het beste voor de patiënt, en dat kan niet altijd meteen. Maar ook met FAPI komt het goed, uiteindelijk. Volgende keer over de samenwerking met de radiologie, de stip op de horizon, zinnige diagnostiek en nog veel meer. Reacties zijn welkom, in welke vorm dan ook. Het gaat om de discussie, dank voor deze ruimte. ♦

Jules Lavalaye

"Ceterum censeo, periodicum in charta apparere debere."

Carmen Maria Melaan

21 maart 1994 – 29 april 2025



Het is moeilijk te bevatten dat we zo plotseling afscheid hebben moeten nemen van Carmen, onze dierbare collega en vriendin.

Carmen was derdejaars aios radiologie in het Rijnstate ziekenhuis te Arnhem en Radboudumc te Nijmegen.

Carmen werd geboren in Nederland, maar groeide op in Curaçao. Ze verhuisde op haar 18e terug naar Nederland voor haar vervolgopleiding. Na een jaar HBO-V in Nijmegen kon Carmen beginnen aan de studie geneeskunde aan de UvA, waarvoor ze eerder was uitgeloot. Al vroeg in haar studie raakte zij geïnteresseerd in de radiologie. Ze regelde als tweedejaars student al een meeloopdag met een radioloog en deed twee keuzecoschappen en een wetenschapsstage bij de radiologie.

Toch was het geen uitgemaakte zaak dat Carmen radiologie zou kiezen. Het beschouwende van de

interne geneeskunde trok haar net zozeer, evenals het patiëntencontact. De uiteindelijke keuze viel op de radiologie. Ze had haar opleiding gestart in Arnhem en was sinds een half jaar in het Radboud voor haar academische stage.

Vol passie had ze gekozen voor de differentiatie nucleaire geneeskunde, een differentiatie die goed paste bij haar internistische kant.

Meer dan een aios

Carmen was een zonnestraal binnen de assistentengroep. Ze stond bekend om haar grote hoeveelheid kennis, die ze voorzichtig en bescheiden deelde. Haar administratie was tiptop in orde. Alle kennis die ze opdeed werd genoteerd in overzichtelijke online notitieblokken. Ongemerkt regelde ze zelfs de planning voor collega's, zodat die geen nachtdiensten hoefden te doen tijdens blokonderwijs en vrij waren gepland voor congressen waarvan ze niet eens wisten dat ze er naartoe wilden gaan.

Ze zette zich voor iedereen onvoorwaardelijk in en stond altijd klaar voor collega's, als luisterend oor of met haar aanstekelijke lach en humor. Met haar warme aanwezigheid bracht ze mensen samen binnen de assistentengroep en werd ze voor velen van ons meer dan een collega: een dierbare vriendin.

Boulderen

Carmen had een passie voor sporten en gezelligheid, van Mud Masters, muziekfestivals, tot de boulderhal. Hoewel deze activiteiten af en toe moesten wijken voor andere verplichtingen, wist Carmen haar wekker te zetten om 's nachts

(of liever 's ochtends veel te vroeg) boulderwedstrijden op televisie te kunnen volgen.

Levensgenieter

Het leven was altijd een feestje. Bij de radiologedagen op de donderdagavond, afdelingsfeestjes, teamuitjes: als er gezelligheid was, dan was Carmen erbij. Was er muziek? Dan was Carmen er met haar dansmoves absoluut bij. Moves waar iedereen enthousiast en tegelijk jaloers van werd. Haar warme en open persoonlijkheid gaven iedereen vertrouwen om mee te dansen en samen te genieten.



Carmen, je was een onvergetelijke collega en vriendin en we zullen je enorm missen. ♦

*Gwendolyn Vuurberg,
Caroline Sieverink, Robin Theunissen,
Julia Huijbregts*

Otto S. Hoekstra



Met diep verdriet hebben we afscheid moeten nemen van Otto Hoekstra, overleden op 23-06-2025. Hij was 70 jaar. Zijn korte ziekbed en plotselinge overlijden hebben ons overrompeld.

Otto was sinds 1988 nucleair geneeskundige in het Amsterdam UMC (locatie VUmc) en voormalig afdelingshoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Wij kennen Otto als een bevlogen dokter, toegewijd opleider, visionair denker, pionier en internationaal zeer

gerespecteerde wetenschapper. Otto heeft bijzonder veel betekend voor de nucleaire geneeskunde en ver daarbuiten. Met zijn uitzonderlijk scherpe geest, zijn unieke vermogen om mensen te verbinden en hen onbaatzuchtig op weg te helpen, was hij een inspirerende mentor voor vele jonge onderzoekers, een geliefde collega en een dierbare, oprecht betrokken vriend, met wie je met diepgang en humor kon praten over de meest uiteenlopende onderwerpen.

We gaan Otto enorm missen, maar de vele warme herinneringen en de dankbaarheid voor wie hij was, blijven. Wij wensen zijn vrouw en kinderen, verdere familie, vrienden en collega's veel sterkte en troost bij het dragen van dit grote verlies. ♦

Jaap Teule, Ben Zwezerijnen, Emile Comans, Pieter Raijmakers, Annelies van Schie, Daniela Oprea-Lager, Bart van Berckel, Jan Roos, Ronald Boellaard, Marc Huisman, Maqsood Yaqub, Adriaan Lammertsma, Guus van Dongen, Daniëlle Vugts en Bert Windhorst. Mede namens onze collega's van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC.

KWF-subsidies voor drie nucleair geneeskundige onderzoeksprojecten

KWF Kankerbestrijding heeft onlangs drie veelbelovende projecten binnen de nucleaire geneeskunde gehonoreerd met onderzoeksfinanciering. De projecten richten zich op de ontwikkeling en verfijning van innovatieve radionuclidetherapieën bij hersentumoren en prostaatkanker. Met deze subsidies wordt belangrijke vooruitgang mogelijk gemaakt in het verbeteren van precisie, effectiviteit en patiëntvriendelijkheid van behandelingen.

De gehonoreerde projecten zijn:

- Verbeterde precisie therapie voor kwaadaardige meningeomen (Erasmus MC Rotterdam)
- Snelle klinische translatie van intra-arteriële [²¹¹At]APA behandeling bij glioblastoom (UMC Utrecht)
- Ontknoping van dosis-effectrelaties en haalbaarheid van gepersonaliseerde [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-therapie (UMC Groningen)

Deze studies beloven niet alleen een stap voorwaarts in de behandeling van moeilijk te behandelen tumoren, maar dragen ook bij aan de verdere positionering van nucleaire geneeskunde in het oncologisch onderzoek.

Verbeterde Precisie Therapie voor Kwaadaardige Meningeomen: Intra-arteriële Alfa-Radionucliden Therapie voor Meningeoom Patiënten

Projectgegevens

- Projectnummer: 17076
- Projectleider: dr. Sophie Veldhuijzen van Zanten

- **Projectteam:** dr. Sophie Veldhuijzen van Zanten - dr. Tessa Brabander (Erasmus University Medical Center Rotterdam)
- **Instituut:** Erasmus MC Rotterdam
- **Startdatum:** 1 februari 2026
- **Kankersoort:** Hersentumor
- **Looptijd:** 48 maanden

Samenvatting

Meningeomen zijn tumoren die ontstaan in het hersenvlies. Hoewel de meeste meningeomen goedaardig zijn, vormen kwaadaardige meningeomen een grote uitdaging vanwege hun agressieve aard en beperkte behandelopties. Huidige therapieën, zoals chirurgie en bestraling, bieden vaak onvoldoende resultaat. Voor patiënten bij wie standaardbehandelingen niet meer effectief zijn, blijven de opties beperkt. Dit benadrukt de noodzaak van innovaties die overlevingskansen vergroten en het dagelijks leven van patiënten verbeteren.

Onderzoeksrichting/voorgestelde oplossing

Ons project onderzoekt een nieuwe therapie: intra-arteriële toediening van alfa-emitterende radionucliden. Hierbij wordt een krachtige radioactieve stof via de bloedvaten direct naar de tumor geleid. Deze methode heeft twee belangrijke voordelen: een hoge precisie, waardoor gezond weefsel zoveel mogelijk wordt gespaard, en een sterk effect op tumorcellen. Deze therapie zal worden getest bij patiënten met kwaadaardige meningeomen die niet meer reageren op standaardbehandelingen.

Relevantie

Dit onderzoek biedt nieuwe hoop voor patiënten met kwaadaardige

meningeomen. We streven ernaar niet alleen de overlevingskansen te vergroten, maar ook de levenskwaliteit van patiënten te verbeteren. Bovendien kan dit onderzoek bijdragen aan een beter begrip van hoe gerichte radionuclidetherapie bij andere vormen van kanker kan worden toegepast. Succes in dit onderzoek zal de weg vrijmaken voor bredere toepassing van deze techniek bij andere vormen van kanker, wat het belang van deze studie onderstreept. Daarnaast biedt het de kans om een veilige, niet-chirurgische optie te ontwikkelen die minder belastend is voor patiënten.

Onderzoeksvragen

- Wat is de optimale en veilige dosis voor intra-arteriële alfa-radionuclidetherapie?
- Wat is het effect van deze behandeling op de tumor en de kwaliteit van leven van patiënten?
- Hoe kunnen bijwerkingen van de therapie worden beperkt?
- Hoe kunnen patiëntspecifieke factoren de respons op de behandeling beïnvloeden?

Onderzoeksopzet

De studie zal maximaal 30 patiënten met kwaadaardige meningeomen omvatten. Iedere patiënt ontvangt de therapie tweemaal met een tussenpoos van acht weken. We beginnen met een lage dosis en verhogen deze geleidelijk om de optimale dosis vast te stellen. Na toediening blijven patiënten een nacht in het ziekenhuis voor monitoring, waarna regelmatig vervolgonderzoek plaatsvindt. Bijwerkingen worden zorgvuldig geëvalueerd, waarbij vooral wordt gelet op effecten op de speekselklieren en het beenmerg.

Naast het evalueren van de tumorgroei, wordt de kwaliteit van leven van de patiënten gedurende de studie regelmatig gemeten met specifieke vragenlijsten.

Verwachte uitkomsten

We verwachten een veilige dosis te identificeren die een krachtig effect heeft op de tumorgroei, met acceptabele bijwerkingen. Dit kan leiden tot een doorbraak in de behandeling van kwaadaardige meningeomen. Daarnaast hopen we een verbetering in de levenskwaliteit van patiënten aan te tonen. Dit onderzoek kan ook waardevolle inzichten bieden in de bredere toepassing van alfa-emitterende radionuclidetherapie.

Stappen voor implementatie

Na succesvolle afronding kan de therapie verder worden ontwikkeld voor regulier gebruik. Hiervoor zijn aanvullende klinische studies nodig. Ook zal samenwerking met andere ziekenhuizen worden gezocht om deze techniek breder beschikbaar te maken. De therapie kan ook worden geëvalueerd bij andere moeilijk behandelbare kankersoorten, zoals hersentumoren. Resultaten en inzichten uit het onderzoek zullen worden gedeeld via wetenschappelijke publicaties, patiëntverenigingen en informatiedagen, zodat medische professionals en patiënten toegang hebben tot deze kennis.

<https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/verbeterde-precisie-therapie-voor-kwaadaardige-meningeomen-intra>

Snelle klinische translatie van intra-arteriële [²¹¹At]APA behandeling in patiënten met teruggekomen FET-PET positief glioblastoom.

Projectgegevens

- Projectnummer: 16018
- Projectleider: dr. Arthur Braat
- Projectteam: dr. Alex Poot - dr. Tom Snijders (UMC Utrecht)
- Instituut: UMC Utrecht
- Startdatum: 1 februari 2025
- Kankersoort: Hersentumor
- Looptijd: 48 maanden
- Projectbudget: € 969.842,-

Samenvatting

Glioblastoom (GBM) is een zeer agressieve hersentumor. Slechts 20% van de mensen met een GBM leeft nog 2 jaar na de diagnose. Als de ziekte niet meer operatief te behandelen is, zijn er op dit moment weinig effectieve behandelingen en/of gaan gepaard met veel bijwerkingen.

Onderzoeksrichting

Een veelbelovende behandeling is [¹³¹I]IPA, wat bestaat uit een lichaamseigen eiwit ('phenylalanine') en radioactief jodium ([¹³¹I]). Het eiwit kan door de bloedhersenbarrière heen en wordt opgenomen door het GBM. Omdat het eiwit radioactief is gemaakt, wordt de radioactiviteit ook opgenomen in de tumorcellen. Het [¹³¹I]IPA wordt via een infuus gegeven, zoekt zelf zijn weg naar de tumor, wordt opgenomen in de tumorcellen, en bestraalt deze tumoren van binnenuit. Helaas zitten een aantal nadelen aan het gebruik van radioactief jodium. Vanwege de bijkomende gammastraling moeten aanvullende maatregelen worden genomen, om familieleden en ziekenhuispersoneel te beschermen; 1) de behandeling moet in isolatie plaatsvinden (ziekenhuisopname van max. 5 dagen), 2) de patiënt moet thuis 'leefregels' aanhouden (m.a.w. 1 week afstand houden van

anderen). Door deze maatregelen heeft de behandeling met [¹³¹I]IPA een negatieve impact op kwaliteit van leven. Daarom willen de onderzoekers van het UMC Utrecht het geneesmiddel verder verbeteren. Door het radioactief jodium te vervangen door radioactief astatine, creëren we [²¹¹At]APA.

Relevantie

Astatine is een zogenaamde alfa-straler en heeft geen bijkomende gammastraling. Radioactief astatine / alfastraling geeft een sterkere bestraling en de reikwijdte is korter, waardoor de aanname is dat het effect op de tumor meer uitgesproken is en schade aan gezond weefsel minder zal zijn (dus minder bijwerkingen geeft). Voor onze patiënten zou dit heel veel betekenen: 1) APA behandeling kan poliklinisch, 2) patiënten hoeven na APA geen leefregels aan te houden, 3) APA is waarschijnlijk effectiever en 4) geeft waarschijnlijk minder bijwerkingen. Ondanks deze verwachtingen en aannames, is op dit moment onduidelijk welke dosering nodig is. Daar is dit onderzoek op gericht.

Onderzoeksvragen

Wat is een veilige dosering van APA? Welke bijwerkingen treden op bij APA? Wat is het effect van APA op de tumoren? Hoe lang houdt het effect van APA aan?

Onderzoeksopzet

Zogenaamde fase 1-studie met een klassieke studie opzet. Hierbij krijgen telkens 3 patiënten een bepaalde dosering APA. Indien geen of weinig bijwerkingen optreden, krijgen de volgende 3 patiënten een hogere dosering. In totaal worden er 4 doseringen, zogenaamde 'dose levels' getoetst. De bijwerkingen worden beoordeeld door een onafhankelijke veiligheidscommissie van medisch specialisten. Zij beoordelen iedere 'dose level', voordat een hogere

dosering mag worden onderzocht. Deelnemers zullen 1 jaar na de behandeling worden gevolgd voor eventuele bijwerkingen.

Verwachte uitkomsten

Met deze studie zullen we bepalen wat de juiste dosering van APA is. Daarnaast zullen we in deze studie bevestigen dat een APA behandeling volledig poliklinisch kan plaatsvinden.

Benodigde stappen om resultaat te implementeren

De gevonden resultaten van dit onderzoek zullen wij gebruiken om vervolgonderzoek te starten, om o.a. effectiviteit van APA aan te tonen, en de komende jaren dit verder te ontwikkelen en te vertalen naar reguliere klinische zorg.

<https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/snelle-klinische-translatie-van-intra-arteriele-211atapa-behandeling>

Ontknoping van dosis-effectrelaties en beoordeling van de haalbaarheid van prospectieve ^{177}Lu Lu-PSMA-radionuclide-therapieplanning bij prostaatkanker

Projectgegevens

- Projectnummer: 16844
- Projectleider: dr. Oleksandra Ivashchenko
- Projectteam: dr. Walter Noordzij - dr. Bart Cornelissen (University Medical Center Groningen)
- Instituut: UMC Groningen
- Startdatum: 1 februari 2026
- Kankersoort: Prostaatkanker
- Looptijd: 48 maanden

Samenvatting

Hoewel ^{177}Lu Lu-PSMA-therapie een veelbelovend behandeling is gericht op het verlengen van progressievrije overleving bij patiënten met

gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC), maakt de huidige "one-size-fits-all"-benadering geen personalisatie van de behandeling mogelijk op basis van de behoeften van de patiënt. Belangrijke beperkingen zijn onder andere een onvoldoende begrip van dosis-responsrelaties en het onvermogen om vooraf de therapeutische geabsorbeerde stralingsdosis (ARD) voor specifieke laesies of organen te voorspellen. Conventionele dosimetrie, die gebruik maakt van retrospectieve post-therapie beeldvorming, biedt geen real-time dosisinzichten. Er is een nieuwe aanpak nodig om de tumorrespons te verbeteren en toxiciteit voor gezond weefsel te minimaliseren.

Onderzoeksrichting/voorgestelde oplossing

Dit project stelt een hypothesegedreven klinische studie voor om te onderzoeken of dosis-effectrelaties in ^{177}Lu Lu-PSMA moleculaire radionuclidentherapie (MRT) afhankelijk zijn van de ARD op het niveau van individuele laesies, en of pre-therapie biodata de behandeluitkomsten kunnen voorspellen. Ons doel is een biodata-gedreven dosimetrie-benadering te ontwikkelen om de therapie te optimaliseren. Door biodata, zoals moleculaire tumorgegevens, biomarkers en pre-therapie beeldvorming te analyseren naast ARD in individuele laesies, streven we ernaar factoren te identificeren die correleren met en mogelijk de ARD voorspellen voor elke laesie. Inzichten van honderden laesies zullen bijdragen aan een voorspellend dosimetrisch model, dat de basis vormt voor gepersonaliseerde doseringsstrategieën.

Relevantie

We onderzoeken hoe biomarkers en beeldvorming de dosisverdeling beïnvloeden om prostaatkanker

te optimaliseren. Ook bepalen we de dosis die nodig is voor respons op laesieniveau en voorspellen we de stralingsdosis per laesie. Dit is een belangrijke stap naar gepersonaliseerde MRT, met als doel MRT bij mCRPC te transformeren van palliatieve naar mogelijk curatieve behandeling.

Onderzoeksvragen

Ons primaire doel is het vaststellen van de ARD per laesie die nodig is voor een radiologische respons, een cruciale stap voor therapie-optimalisatie. Secundair onderzoeken we welke biodata of beeldvormingskenmerken de respons na therapie voorspellen. Daarnaast testen we een prospectief dosimetrisch model om de post-therapiedosis te voorspellen met deze biodata.

Onderzoekopzet

In een observationele studie met maximaal 53 patiënten en 183 laesies wordt de ARD en respons gevolgd. Standaardzorg wordt aangevuld met PSMA-PET/CT en post-therapie SPECT/CT-scans, bloedafnames en botbiopten. Statistische analyses zullen biodata koppelen aan ARD en respons, ter ondersteuning van de ontwikkeling van gepersonaliseerde dosimetrie.

Verwachte uitkomsten

Het project zal de exacte geabsorbeerde stralingsdosis bepalen die nodig is voor een respons bij individuele laesies, voorspellende biodata en biomarkers identificeren, en een proof-of-concept model ontwikkelen voor prospectieve dosisvoorspelling in ^{177}Lu Lu-PSMA-therapie, waarmee de weg wordt geëffend voor gepersonaliseerde MRT.

Benodigde stappen voor implementatie

Het project bestaat uit drie pijlers,

elk essentieel voor het hoofddoel. Ten eerste een klinische studie om een hoogwaardige database te creëren met PET/CT-, SPECT/CT-scans, bloed- en botbiopten. De tweede pijler onderzoekt de dosis-effectrelatie op laesieniveau via conventionele dosimetrie en analyse van radiologische respons met PET/CT-scans. Vervolgens wordt de correlatie tussen biodata, scans en de berekende post-therapie ARD per laesie statistisch

geanalyseerd met behulp van machine learning-technieken, zoals random forest, om voorspellende biomarkers en kenmerken voor de ARD te identificeren. Tot slot wordt een voorspellend dosimetrisch model ontwikkeld en getraind met geavanceerde AI-technieken

<https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/ontknoping-van-dosis-effectrelaties-en-beoordeling-van-de-haalbaarheid> ♦

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, 17 september 2025



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@eskbwinterswijk.nl
dr. J.M.H. de Klerk
johndeklerk@gmail.com

Redactie

drs. B. Bosveld (eindredactie)
drs. J. Emmering
dr. D. Henssen
prof. dr. S. Heskamp
MA. K. Poelma - Tap
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
dr. M. Pool
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 wordt TvNG in een
Open Access-vorm aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 47

Nummer 4: 23 december 2025

Aanleveren kopij, jaargang 47

Nummer 4: 1 november 2025

Aanleveren kopij, jaargang 48

Nummer 1: 1 februari 2026
Nummer 2: 1 mei 2026

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. Booiij
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

2025

ICIS 2025 - 24th International Cancer Imaging Society Meeting

24 - 26 September, 2025, The Hague, The Netherlands, https://www.icimatingsociety.org.uk/index.cfm?task=annual_meeting

EANM 2025 - 38th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

4 - 8 October, 2025, Barcelona, Spain, <https://eanm.org/congress-scientific-events/eanm25/>

ESMIT, Focus on FDG PET/CT in Inflammatory and Infectious Diseases

20 - 21 November, 2025, Vienna, Austria, <https://esmit.eanm.org/event/focus-on-fdg-pet-ct-in-inflammatory-and-infectious-diseases/>

NVNG Wetenschappelijke najaarsvergadering

21 November, 2025, Bunnik, Nederland, <https://excelcs.nl/event/nvng-najaarscongres-2025/#over>

RSNA 2025, Radiological Society of North America

30 November - 4 December, 2025, Chicago, USA, <https://2025convention.org/rsna-2025/index.php>

ESMIT Nuclear Medicine in Breast Cancer Based on FOCUS Meeting 6

4 - 5 December, 2025, Vienna, Austria, <https://esmit.eanm.org/event/nuclear-medicine-in-breast-cancer-based-on-focus-meeting-6/>

2026

3^o DHSG congres - Dutch Hyperparathyroid Study Group

15 Januari, 2026, Leiden, Nederland, <https://dutchparathyroid.com/dhsgcongres/>

SNMMI Mid-Winter & ACNM Annual Meeting

22 - 24 Januari, 2026, Orlando, USA, <https://snmmi.org/MWM/MWM/Home.aspx>

EANM Focus 7: Molecular imaging for a personalized treatment in Alzheimer's disease

5 - 7 February, 2026, Palma de Mallorca, Spain, <https://focusmeeting.eanm.org/>

WFNMB 2026 - 14th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

13 - 16 February, 2026, Cartagena de Indias, Colombia, <https://wfnmb2026.com/en/welcome/>

BNMS Annual Spring Meeting 2026

20 - 22 April, 2026, Manchester, UK, <https://www.bnms.org.uk/events/EventDetails.aspx?id=1773302&group=>

56th ANZSNM ASM - Annual Scientific Meeting

15 - 17 Mei, 2026, Canberra, Australia, <https://www.anzsnm.org.au/news-events/2026-annual-scientific-meeting/>

SNMMI annual meeting: Discover our latest molecular imaging innovations

30 Mei - 2 Juni, 2026, Los Angeles, USA, <https://events.siemens-healthineers.com/snmmi>

**PI Medical is the official distributor
of ASTER by Tema Sinergie
in the Netherlands.**



Safe and efficient administration of radio-pharmaceuticals in radiometabolic therapy

Introducing ASTER, the innovative administration system from Tema Sinergie designed to manage radiopharmaceuticals safely and efficiently in radiometabolic therapy. This advanced solution minimizes radioactive exposure, ensuring maximum safety for both operators and patients. With its patented safety features and ergonomic design, ASTER is transforming the way radiopharmaceuticals are handled and administered.

Key features of the ASTER system include a unique perforator locking mechanism and a safety seal that prevents accidental needle exposure and contamination. The system is designed to ensure sterility throughout the entire process, from preparation to post-infusion, protecting both the product and the operator.

For more detailed information about ASTER or to inquire about distribution in the Netherlands, contact PI Medical via the QR-code.



The company Tema Sinergie S.p.A. has a Quality Management System certified by Kiwa Cermet Italia S.p.A. according to the ISO9001:2015 (since 2000) and ISO13485:2016 (since 2013) regulations.

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