



Dennis Vriens

“Leerprocessen altijd nodig”

Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO)

De NWO zet zich in voor een sterk wetenschapstelsel in Nederland door kwaliteit en vernieuwing in de wetenschap te bevorderen. De beroemde uitspraak van Julius Cesar ‘veni, vidi, vici’ wordt door de NWO gebruikt om naam te geven aan de diverse niveaus van haar Vernieuwingsimpuls, het competitief programma van de NWO die talentvolle en creatieve onderzoekers een persoonsgebonden financiering biedt. Binnen de Vernieuwingsimpuls zijn onderzoekers vrij om hun eigen onderwerp voor financiering in te dienen. Kortgeleden zijn de Veni-beurzen 2017 door de NWO bekend gemaakt. Dennis Vriens, nucleair geneeskundige in het Leids Universitair Medisch Centrum, heeft een van deze prestigieuze beurzen ontvangen.

De NWO staat bekend als veeleisend wat betreft haar beursprogramma. Hoe was het selectietraject in uw geval?

Het NWO selectieproces was transparant en duidelijk maar wel streng: uiteindelijk werd maar 16% van de 149 ingediende aanvragen bij het ZonMw (een van de vier disciplinegroepen) gehonoreerd met €250,000 om te

besteden aan eigen salaris, apparatuur en materiële kosten van de studie.

Een Veni-voorstel bestaat uit vijf onderdelen: een registratiegedeelte, een onderzoeksvorstel inclusief datamanagement-sectie, een begroting, een zeer uitgebreid curriculum vitae en een overzicht van je wetenschappelijke output. Deze worden niet even zwaar gewogen.

Het LUMC hanteert zelf geen interne voorselectie. Wel kunnen kandidaten zich opgeven bij het directoraat onderzoek voor adviezen, mentorbegeleiding, begrotingsadvies en inzage van eerdere projectvoorstellen. Het meeste heb ik echter gehad aan het delen van mijn onderzoeksvorstel met zoveel mogelijk mensen. Zo kreeg ik veelzijdige feedback uit zoveel mogelijk verschillende hoeken – je weet namelijk niet wat voor personen je recensenten zijn. Daarnaast heb ik veel gediscussieerd met (klinisch en toegepast) fysici, radiotherapeuten, oncologen, radiologen, KNO-artsen, patiëntenverenigingen en VI-laureaten.

Na een 2,5 maanden durende wetenschappelijke voorselectie door het ZonMw, ging mijn 32 pagina’s tellende voorstel samen met 50% van de aanvragen door voor peer-review naar drie internationale experts. Van hen allen kreeg ik na vijf weken zeer goede waarderingen (1xA+, 2xA). Voor mijn weerwoord had ik een week. Deze reactie heb ik weer aan dezelfde mensen voorgelegd met wie ik het voorstel

bediscussieerd had. Hun meest waardevolle advies was om niet alleen negatief commentaar te weerleggen, maar ook positief commentaar te benoemen. Je weerwoord krijgt zo een veel positievere lading. Je krijgt dus niet de gelegenheid je voorstel te reviseren. Na deze tweede ronde bleef 25% van de aanvankelijke aanvragen over.

Vier weken later kreeg ik uitslag, ik mocht op interview komen. De laatste ronde bestond uit een vijf minuten durende pitch in combinatie met een vijftien minuten durend interview door een indrukwekkende groep van 24 hoogleraren medische wetenschappen. Ik heb me hierop voorbereid met een ervaren presentatietrainer die mij met name hielp om overtuigender over te komen. Ik heb dit als een zeer waardevolle investering gezien. Na dit interview had ik een goed gevoel over het geheel, wat na vier weken op 26 juli werd bevestigd door toekenning van de subsidie. Het hele proces, gestart begin oktober 2016, heeft dus bijna tien maanden geduurd.

Emeritus professor Piet Borst was geen voorstander van een valorisatieparagraaf in Veni-aanvragen. Wat is uw mening?

Het NWO beoordeelt de projecten op kwaliteit van het onderzoeksvoorstel (40%), kwaliteit van de kandidaat (40%), en op kennisbenutting (20%). De Veni is een persoonlijke subsidie voor 'excellente onderzoekers die onlangs gepromoveerd zijn'; dat CV, prestaties en persoonlijkheid een belangrijk beoordelingscriterium zijn, is dus wel te begrijpen. De review-procedure is derhalve vanzelfsprekend maar eenzijdig geblindeerd.

De paragraaf over kennisbenutting dwingt je na te denken over voor welke belanghebbenden je uitkomsten relevant kunnen worden, inclusief wat daarvoor het tijdspad is en hoe je hen kunt bereiken. Voor toegepast onderzoek in de medische wetenschappen betreft dit niet alleen patiënten, maar ook wetenschappelijke, technologische, economische en maatschappelijke relevantie. Het gaat dus om collega specialisten en onderzoekers, de industrie, beleidsmakers en het algemene publiek. Dit voorkomt 'onderzoek doen om het onderzoek doen'. Het plaatst het project in een groter kader en biedt je ook de gelegenheid aan te geven wat je als vervolg op jouw project ziet. Daarnaast word je gestimuleerd in een vroeg stadium al na te denken over mogelijk intellectueel eigendom.

Ik ben het met professor Borst eens dat - naast het profiel van de kandidaat - de mate van innovatie, originaliteit en belang van onderzoek doorslaggevend zouden moeten zijn. Dat zie je mijns inziens ook terug in de weegfactor van de kennisbenuttingsparagraaf. De valorisatieparagraaf is mijns inziens echter niet bepalend voor je slagingskans: voor fundamenteel onderzoek hoeft deze verhandeling niet gegeven te worden, maar moet toegelicht worden

waarom men denkt dat er geen directe toepassing van de onderzoeksresultaten voorhanden is. Zolang valorisatie op zichzelf geen criterium is voor financiering van dit persoonsgerichte subsidieprogramma, heb ik er geen bezwaren tegen.

Wat is preklinisch en wat is klinisch in uw onderzoek?

Mijn onderzoek betreft alleen klinisch onderzoek met patiënten met hoofd-halstumoren die in aanmerking komen voor primaire en in opzet curatieve (chemo) radiotherapie middels protonen in het HollandPTC in Delft. In Nederland wordt protonentherapie alleen vergoed door de zorgverzekeraar wanneer het plaatsvindt ofwel voor indicaties waarvan de meerwaarde boven klassieke fotonen therapie onomstotelijk bewezen is (de 'standaard indicaties') ofwel wanneer op basis van dosimetrische en radiobiologische modellen een duidelijk voordeel voor de patiënt te verwachten is (de 'modelgebaseerde indicaties').

Standaard indicaties betreffen intra-oculaire melanomen, schedelbasis of paraspinale chordomen/chondrosarcomen en tumoren bij kinderen (circa 250/jaar in heel Nederland, gaan allen in Groningen bestraald worden). Voor de modelgebaseerde indicaties (circa 2000/jaar in heel Nederland) wordt een bestralingsplan gemaakt voor zowel fotonen en protonen. Op basis van de verwachte dosis in nabijgelegen kritieke orgaanstructuren wordt het complicatie-risico voor normale, gezonde weefsels modelmatig bepaald. Wanneer bij protonentherapie meer dan 10% minder complicaties verwacht worden, komt een patiënt hiervoor in aanmerking. Het zal hier voornamelijk gaan om hoofd-hals tumoren, longtumoren, en borstkanker, maar ook prostaatkanker, lymfomen, hersentumoren en enkele gastro-intestinale tumoren.

Voor mijn onderzoek ondergaan patiënten twee uitgang-PET scans en twee vervolg-PET scans in de 6-7 weken durende periode van de dagelijkse bestelingen. Ik zal op beide tijdstippen zowel een PET scan maken met 18F-FDG voor tumorvitaliteit en weefseltoxiciteit en met 18F-FAZA voor hypoxie en dus verwachte radioresistentie. In een subgroep zal ik nog drie 'activatie-PET' scans maken. In tegenstelling tot bestraling met fotonen, leidt protonentherapie tot activering van weefsel waardoor kleine hoeveelheden PET isotopen, waaronder 11C, 13N en 15O, ontstaan. Deze vervallen snel en kennen tevens perfusie-effecten. Door patiënten zo snel mogelijk na bestraling te scannen met een gevoelige PET camera (Siemens Biograph Horizon met TrueV gantry-verlenging), hopen we deze tijdelijke voetafdruk van dosisafzetting en weefselsamenstelling te kunnen meten. Dit is erg innovatief, technisch uitdagend en kan alleen direct na protonentherapie. De scanner is hiervoor zeer dicht bij de behandelbunker geplaatst.

Wie komt er in aanmerking en wanneer wordt het onderzoek afgerond?

In principe komen alle bovengenoemde patiënten met hoofd-halstumoren in aanmerking voor dit onderzoek. De voornaamste exclusiecriteria betreffen patiënten met andere maligniteiten of ernstige comorbiditeit, bekende afstandsmetastasering en nuchtere hyperglycaemie. Na de ramp-up periode verwachten we meer dan 100 van dit soort patiënten per jaar in Delft van 600 jaarlijks te behandelen patiënten. Voor mijn studie heb ik voldoende aan 40 patiënten. Ik zal de PET metingen correleren aan het optreden van recidieven (bij wie, wanneer, maar ook waar) en toxiciteit. Eindresultaten verwacht ik pas eind 2021 te kunnen presenteren.

Protonentherapie heeft een grotere therapeutische breedte dan klassieke radiotherapie: er worden vergelijkbare (of betere) resultaten verwacht met beduidend minder bijwerkingen. Het is bekend dat recidieven na klassieke radiotherapie plaatsvinden binnen het therapeutische bestralingsveld. Verder is bekend dat met beide PET/CT met elk van deze radiofarmaca ook locatie van deze recidieven is te voorspellen. Uiteindelijk wil ik met deze studie bepalen hoe PET/CT in te zetten om in een selecte patiëntengroep de behandeling te escaleren om recidieven te voorkomen. Daarnaast wil ik proberen toxiciteit beter te gaan voorspellen: precisiegeneskunde dus! Ik denk dat activatie-PET zowel kan dienen als kwaliteitscontrole van de protonentherapie als ingezet kan worden als predictieve biomarker. Tenslotte volgt mogelijk uit dit project een samenwerking met de TU/Delft om in-beam PET apparatuur te gaan ontwikkelen.

De nucleaire geneeskunde op zich zal over enkele jaren geen medisch specialisme meer zijn. Toch nog meer nucleair geneeskundig onderzoek nodig?

Juist door wetenschappelijk onderzoek te blijven doen, blijven we een dynamisch en vernieuwend vak dat alleen voor 'nucleair radiologen' in de volle breedte bij te houden is. Het ontvangen van een Veni-beurs versterkt de rol van ons vak in het algemeen. Dit zal niet veranderen als nucleaire geneeskunde verdwijnt als specialisme. De fusie met de radiologie opent wel degelijk nieuwe deuren: dit project kent bijvoorbeeld ook parallelle initiatieven voor DWI-MRI therapie-responseevaluatie. Ik

voorzie dat beide projecten in elkaar kunnen schuiven als er ook financiering voor de MRI studie zal zijn!

Meer over protonentherapie en de nieuwste ontwikkelingen op gebied van radiotherapie en de rol van moleculaire beeldvorming hierbij op de CWO-bijeenkomst op 8 december 2017 aan de TU/e in Eindhoven.

D.Vriens@lumc.nl

DENNIS VRIENS

Geboren: 15 april 1981 (Tilburg)

Partner & kinderen: Saskia Koene, Thijn (bijna 3 jr) & Lotte (14 mnd)

Opleiding: Geneeskunde (2006, Radbouduniversiteit), Nucleaire Geneeskunde (2015, Radboudumc)

Promotie: Quantitative Characterisation of Solid Tumours by 18F-FDG PET: what's in a Number? (30 april 2015, Radboud Universiteit)

Recente projecten: Efficacy of FDG-PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery: a multicenter cost-effectiveness study (EfFECTS, KWF-sponsored)

Meest geliefde MDO: Endocrinologie en hoofd-hals oncologie

EANM of SNM congres? EANM, kwalitatief zeer goed, beter netwerken en geen jetlag

Boek of film? Boek (maar momenteel geen van beiden, weinig 'self-time')

Vakantiebestemming? Zuid-Oost Azië (om de cultuur, de keuken en het eenvoudig onvoorbereid reizen)