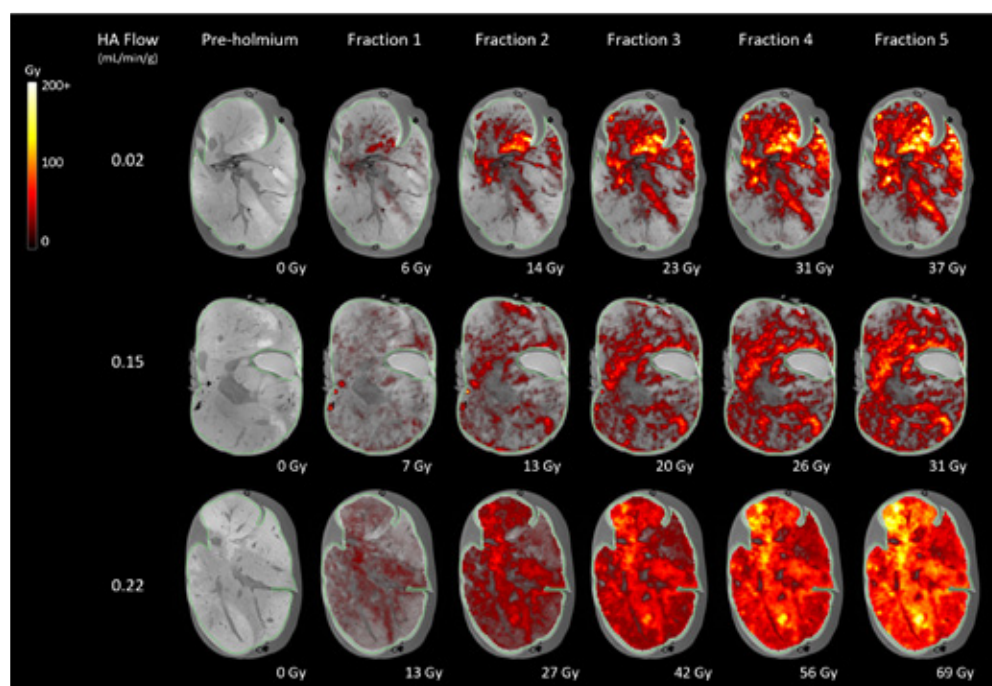


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



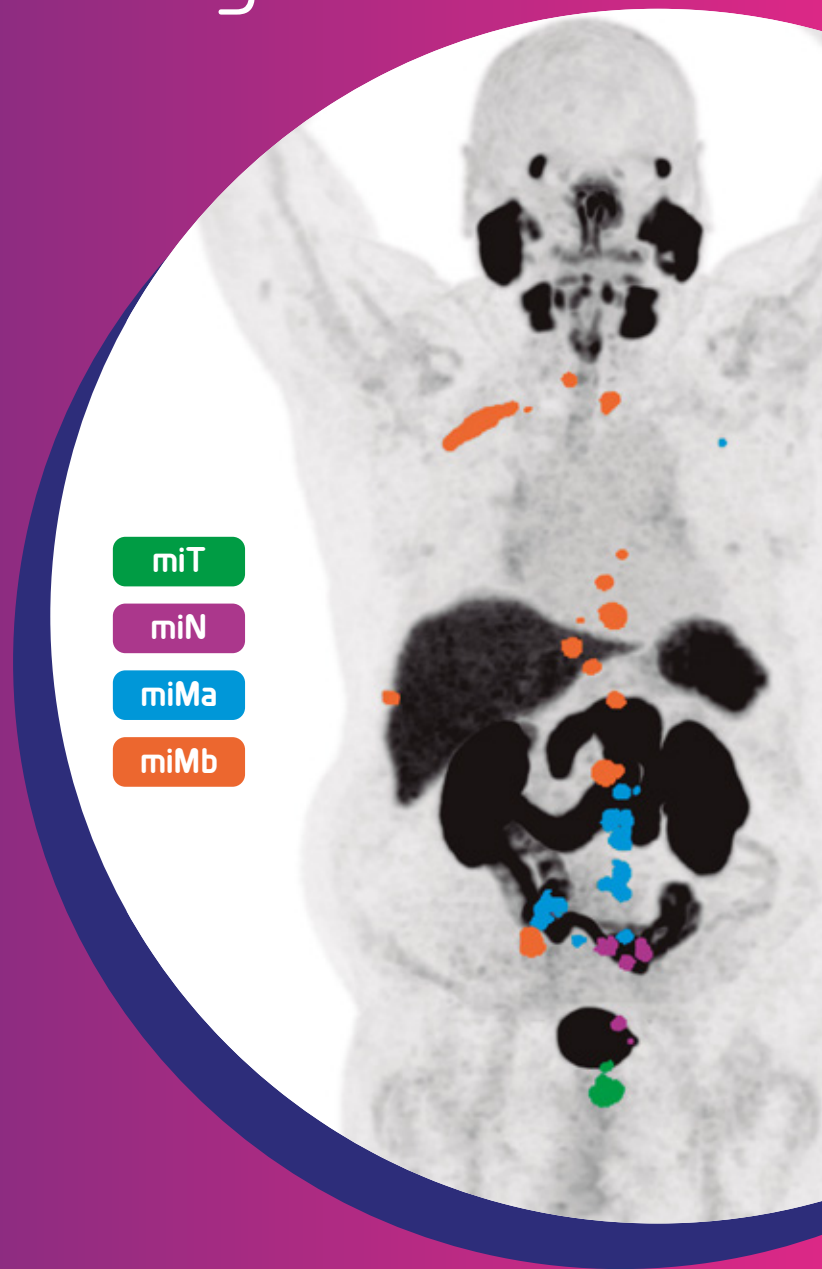
**Simplified kidney dosimetry for
[¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T therapy in castration-resistant prostate cancer**

Uitdagingen en kansen in de theranostiek

Dienst in de kijker Maxima Medisch Centrum

The AI-Powered Assistant for Whole Body Automated PSMA Quantification and Standardised Reporting¹

- **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.



Source of image: Patient data from the PYTHON study.



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

INHOUD

NVNG VOORJAARSSYMPOSIUM 2025

The use of (nuclear and fluorescent) molecular imaging in early phase clinical trials
G. van Dam 3680

NVNG NAJAARSSYMPOSIUM 2025

Uitdagingen en kansen in de theranostiek
M. Stokkel 3685

ORIGINEEL ARTIKEL

Simplified kidney dosimetry for [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T therapy in castration-resistant prostate cancer
J. Jaspers, A. van den Berk, J. Esser, F. Intema, P. van Horssen 3692

EVENEMENTVERSLAG

Nucleaire geneeskunde als strategische kans voor Europa
D. Wyndaele, W. Oyen 3699

INTERVIEW

HTA in de nucleaire geneeskunde: 'De coach van de winnende estafetteploeg'
S. van Mossel, B. Schippers 3702

HTA

Rapport ontwikkelstrategie van FAPI-gebaseerde diagnostiek en therapie binnen de nucleaire geneeskunde
D. Wyndaele 3705

NIEUWS

De EANM lanceert twee nieuwe tijdschriften
R. Slart 3707

NVNG NAJAARSSYMPOSIUM 2025

Theranostiek en dosimetrie 3710

PROEFSCHRIFTEN

Towards clinical implementation of quantitative PET and SPECT imaging
A. van de Burgt 3716

Bridging targeted radionuclide and checkpoint inhibitor therapies: joining forces
S. Kleinendorst 3720

The clinical translation of targeted radionuclide therapy with Lu-177 and Ac-225: from radionuclide to standard of care
E. Hooijman 3723

Microspheres in motion: investigating the parameters that influence radioembolization
T. Snoeijink 3725

COLUMN

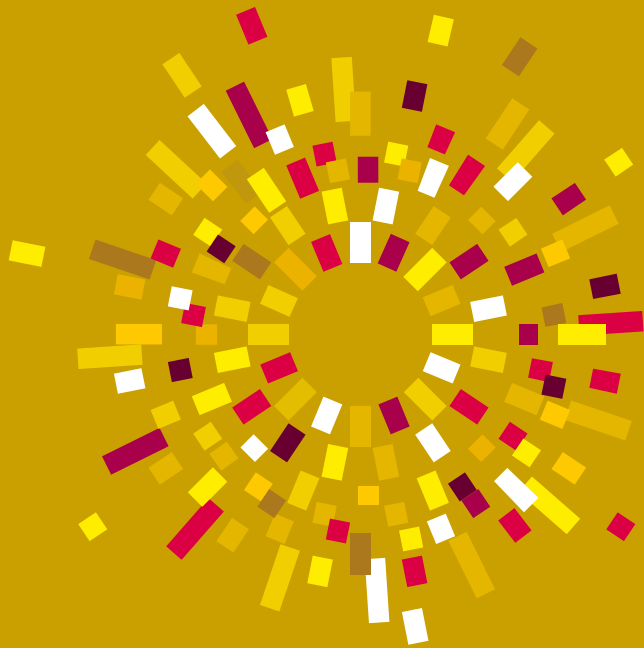
De radiologie
J. Lavalaye 3728

DIENST IN DE KIJKER

Maxima Medisch Centrum
E. Medaer, S. Poort 3729

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3732



Stralend Goud!

125 jaar trots
Radiologendagen
28 & 29 mei 2026

In mei viert de NVvR haar 125 jarig lustrum! Een bijzondere mijlpaal.

In 1901 is de NVvR opgericht door 11 artsen die zich bezighielden met röntgenologie. Vanaf het begin stonden vakmanschap, wetenschap en belangenbehartiging centraal. Sinds de fusie van de opleidingen radiologie en nucleaire geneeskunde in 2017 is de samenwerking tussen de NVNG en NVvR steeds belangrijker geworden. Samen vormen we een sterke en trotse organisatie, die klaar is voor de toekomst. We willen deze mijlpaal dus heel graag samen vieren.

Stralend goud: 125 jaar trots

Op 28 en 29 mei organiseren we een feestelijke lustrumeditie van de Radiologendagen in het Congrescentrum De Leeuwenhorst in Noordwijkerhout met het thema **Stralend goud, 125 jaar trots**. Twee dagen vol inspirerende verhalen over de geschiedenis en toekomst van de beeldvorming, interessante vakinhoudelijke maar ook vakoverstijgende sessies. Het moment om aan onze toekomstige AIOS te laten zien wat een mooi vakgebied onze nucleaire geneeskunde is. Daarnaast is er natuurlijk volop gelegenheid om elkaar te ontmoeten. Naast het medische deel zorgen we ook voor veel feestelijke momenten, zoals een muzikale borrel, een pubquiz, een bowlingcompetitie, een heerlijk diner en een knalfeest in een prachtige strandtent.

Vier mee aan zee

Win jij met jouw team de pubquiz? Of ga jij voor de winst bij het bowlen? Eén ding is zeker: dit wil je niet missen. Zet daarom nu alvast 28 en 29 mei 2026 met twee grote kruizen in je agenda en in die van je hele afdeling. Samen maken we er een onvergetelijk lustrum van.

We kijken er enorm naar uit om je te verwelkomen in Noordwijkerhout.

Namens het organiserend comité van de Radiologendagen,

Willemien van den Bos (voorzitter)

Sanne Jansen



Bent u er ook bij?
De inschrijving is geopend!

Vernieuwing en continuïteit binnen de Europese Nucleaire Geneeskunde

De nucleaire geneeskunde bevindt zich in een periode van uitzonderlijke dynamiek. Wetenschappelijke innovatie, technologische vooruitgang en een steeds hechtere integratie met andere disciplines binnen de precisiegeneeskunde veranderen ons vakgebied in hoog tempo.

Met de introductie van twee nieuwe tijdschriften onder de vlag van de EANM wordt een volgende stap gezet in het faciliteren van kennisdeling. Deze uitbreiding weerspiegelt niet alleen de groei van het vakgebied, maar ook de toenemende specialisatie binnen de nucleaire geneeskunde. Waar het traditionele tijdschriftlandschap vooral ruimte bood aan brede klinische en translationele studies, ontstaat nu aanvullende capaciteit voor subspecialistische thema's, methodologische innovaties en interdisciplinaire toepassingen.

Deze ontwikkeling stelt onderzoekers en klinici beter in staat hun werk te positioneren binnen een passend wetenschappelijk kader, versnelt de verspreiding van nieuwe inzichten en draagt bij aan een meer gedifferentieerde academische dialoog. Voor jonge onderzoekers betekent dit bovendien een toegankelijker platform om hun bijdrage zichtbaar te maken binnen de Europese en internationale gemeenschap.

Verderop in dit blad een korte introductie van deze twee tijdschriften door collega Slart.

Daarnaast een diversiteit aan bijdragen dit keer, onder meer interessante artikelen over de dosimetrie van Lutetiumpatiënten en het gebruik van health technology assessment, en een trits aan proefschriften van onze recent gepromoveerde doctoren. Alles uitsluitend geproduceerd op Europese bodem.

Zoals u wellicht heeft gemerkt is het tijdschrift per heden weer in analoge vorm beschikbaar, op veler verzoek, waaronder dat van onze (inmiddels vaste) columnist Jules Lavalaye. Dankzij de inspanningen van (onder andere) onze uitgever Kloosterhof en scheidend collega de Klerk, die per heden afscheid neemt van de hoofdredactie, en een bijdrage van het NVNG bestuur, is dit heuglijke feit bewaarheid. Dirk Wyndaele zal John opvolgen. Wij bedanken John voor zijn bijdrage aan de redactie en wensen Dirk veel succes.

Op naar een succesvol en wetenschappelijk 2026!

John de Klerk & Ben Bulten

Coverfoto: MRI-based dose maps of three ex vivo porcine livers after administering multiple fractions of microspheres under various hepatic arterial (HA) blood flow rates, proefschrift T. Snoeijsink.



Samenvatting presentatie NVNG voorjaarssymposium 2025

The use of (nuclear and fluorescent) molecular imaging in early phase clinical trials

Prof. G.M. van Dam, MD, PhD / CEO TRACER Europe B.V.

Abstract

Nuclear imaging can play an important role in the development of new medicines. By labelling a drug with a radionuclide, its biodistribution throughout the body can be visualised. This provides visual and quantitative data on uptake within and outside the targeted disease area. The low radioactivity required for this makes it suitable for clinical trials with a low, subtherapeutic dose. Such trials, commonly referred to as Phase 0 or early Phase 1, adhere to a special regulatory framework: exploratory trials. This framework was introduced by the FDA and EMA about twenty years ago to improve and accelerate drug development by bridging the gap between preclinical and clinical research. The use of nuclear imaging allows harnessing the full potential of this first-in-human study.

In Phase 0 studies, the investigational new drug (IND) is administered directly to patients. A good manufacturing practice (GMP) produced IND, supported by data obtained through an extended single-dose toxicity study, often in rodents, is required. This contrasts sharply with the traditional –and current– drug development pathway, which relies heavily on extensive, costly, and time-consuming

animal testing. Commonly, INDs only proceed to clinical (human) trials after positive results from animal testing. Once in the clinical phase, for most types of drugs and diseases, the IND is first tested on healthy volunteers (HV). Once a safe, optimal, or maximum tolerated dose has been found, efficacy is evaluated in patients. In this system, many years and resources are spent before –and if– the IND reaches the patient. It is estimated that 75% of the costs of drug development are due to failure in the early stages of development (1). Drug development is famous for its extremely high failure rate, which means that most animals sacrificed, and HVs exposed to risks have done so without any benefit.

Animal data does mitigate risks to some extent, but shows no proof for in-human targeting and efficacy upfront. The failure rate of INDs in clinical trials, around 90% (2), has remained very high for decades despite attempts to reduce this figure. This percentage is based on failures primarily in clinical trials, which means only for INDs that have already passed animal testing. The number of failed candidates in the preclinical phase is much higher, and this may also include candidates that were discontinued prematurely based on animal data that may not be relevant to humans at all. For example, common drugs such as penicillin, aspirin, and paracetamol would have never gotten market approval since they would not

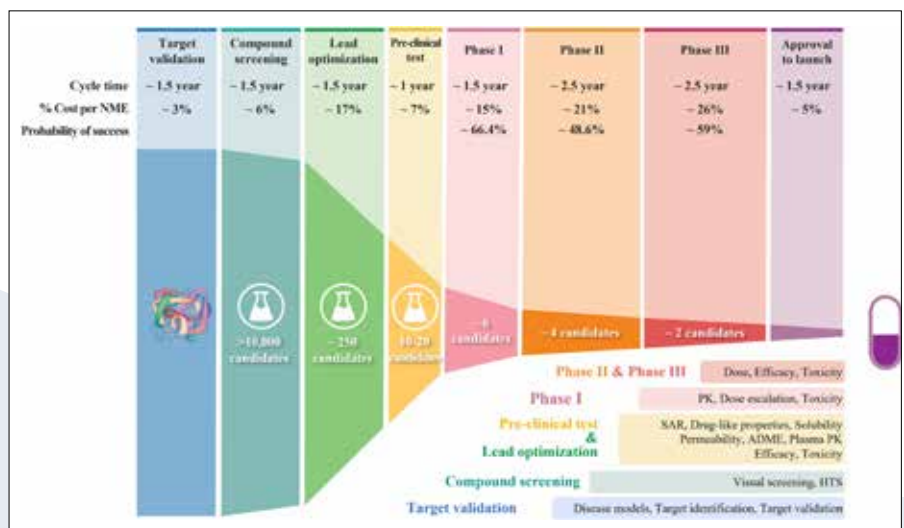


Figure 1. The process of drug discovery and development, and the failure rate at each step.

From: Sun, D., Gao, W., Hu, H., & Zhou, S. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7), 3049-3062. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>

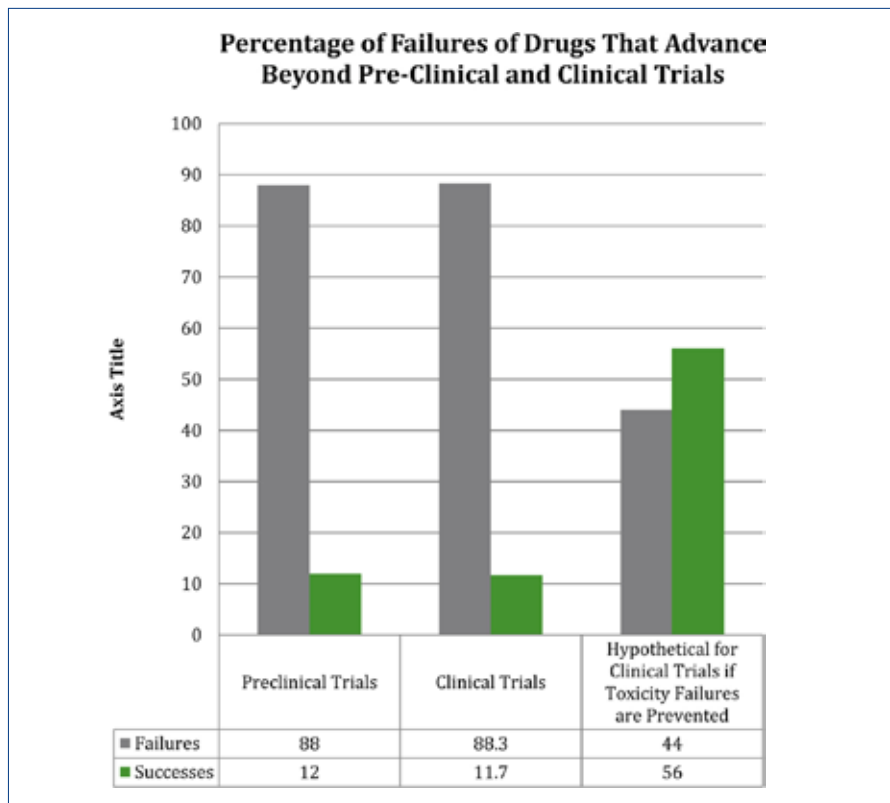


Figure 2. Failures in Translational Research: Preclinical and Clinical Trials. Percentages of drugs that fail in preclinical trials (due to drug toxicity or failure of efficacy in animal testing) and in clinical trials (due drug toxicity or failure of efficacy in human testing) are shown in columns 1 and 2. The third column demonstrates what would happen if animal and human toxicity were closely correlated and therefore drugs with human toxicity were eliminated at the preclinical testing stage by animal toxicity testing (one-half of all drug failures in clinical trials are due to toxicity issues despite safety in animals). Success rates of clinical trials increase from 11.7% overall to approximately 56%.

From: Norman, G. Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach?. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2019 Nov, 4 (7) 845-854. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.10.008>

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

pass current animal testing (3). A more patient-centric approach in drug development seems logical, where data in the patient population of interest are obtained first. But doing so, without extensive safety studies in animals and HVs, is only considered safe with a very low dose (4) of the IND. Nuclear molecular imaging, which can be realised with a low dose (i.e. a so-called microdose, but higher, still subtherapeutic doses

are possible), perfectly matches this. The important go/no-go decision of which candidates are advanced to further animal testing and clinical trials can nowadays be based on human-relevant data and not solely on preclinical *in vitro* and *in vivo* data. Of note, current regulations do not preclude further studies involving animals or HVs after Phase 0. However, subsequent animal data can be validated against human data. The

major difference is that only promising candidates based on human data would be advanced. Even lead candidate selection from multiple candidates found in drug discovery is possible. By early discontinuation of programs based on relevant, human data, more resources (time, funds, capacity in labs, hospitals, available participants, et cetera) are available, which can be spent on more highly promising candidates.

Prof. Go van Dam, former surgeon oncologist, CEO and founder of TRACER CRO explains. "Building on the Phase 0 framework, TRACER has developed a method that enables the investigation of INDs in humans using a (radio)labelled drug at subtherapeutic, often microdose ($\leq 100\mu\text{g}$), levels. While such doses are too low to produce a therapeutic effect, they are sufficient for sensitive nuclear imaging techniques to visualise and quantify on- and off-target distribution, pharmacokinetics, and dosimetry. Providing valuable data to drug developers to decide on a lead compound, prioritise promising compounds, and adjust or discontinue the development of INDs with insufficient target uptake (5)."

The reason for seeking alternatives to translational research, and animal testing in particular, is clear. Regardless of the role that animal testing has played in our medical and physiological knowledge, animal studies have proven to be poor predictors of both the toxicity and efficacy of a drug in humans (6). This is the reason why regulators introduced Phase 0 in the first place.

Phase 0 was introduced more than twenty years ago, with the FDA's "Exploratory IND studies (7)" (2006) and EMA's "Position paper on Non-Clinical Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose (8)" (2003). Regulations were later

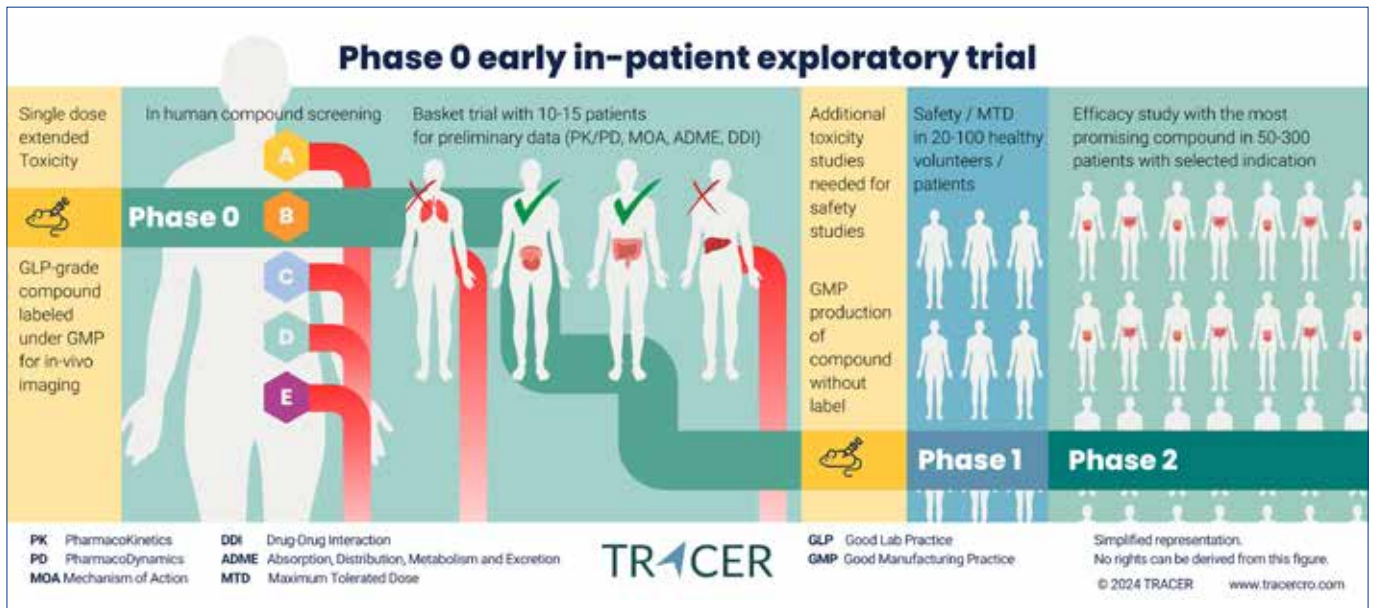


Figure 3. Phase 0 early in-patient exploratory trial

- PK Pharmacokinetics
 - PD Pharmacodynamics
 - MOA Mechanism of Action
 - DDI Drug-Drug Interaction
 - ADME Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
 - MTD Maximum Tolerated Dose
 - GLP Good Lab Practice
 - GMP Good Manufacturing Practice
- Simplified representation.
No rights can be derived from this figure. © 2024 TRACER www.tracercro.com

harmonised under ICH M3(R2) in 2009 (4). The FDA again emphasises the need for more predictive and human-relevant alternatives in translational drug development in the recently published document Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies (April 2025) (9). Mentioning exploratory trials alongside other new approach methods (NAMs) like organoids, organ-on-a-chip, artificial intelligence (AI), and machine learning (ML).

Why has Phase 0 not yet become the norm in drug development? Van Dam: "This is a question we at TRACER often get asked in conversations with drug developers. Although there are many studies and reviews that have investigated the usefulness of Phase 0 (10-14), actual data from such studies is still very limited. In

addition, many Phase 0 studies have been conducted using accelerator mass spectrometry (AMS) or liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) (15). This provides data on the amount of a drug in biofluids such as blood or urine. Providing information about concentration, time, and excretion in fluids or samples, but not for on- and off-target accumulation. The use of nuclear imaging provides data answering a whole different question, especially when total or whole body positron emission tomography (PET) is used. Measurements are not limited to body fluids or samples, as with AMS and LC-MS/MS, but can be performed in real time and non-invasively in all tissues and organs. PET can demonstrate biodistribution and target engagement. When dynamic PET is chosen, multiple imaging moments

over time can be used to demonstrate how a drug accumulates in the body. This data can even be quantified to estimate therapeutic values and, thus, dosimetry (16).

Van Dam: "To fully harvest the power of PET for drug development, an IND must be labelled with a radionuclide. It must be estimated and measured in advance whether the labelling does not affect the drug's in-human behaviour. In addition, it is good to look at saturable processes that may be of influence when quantifying microdose data to therapeutic values (17). This applies in particular to oral and other non-parenteral methods of administration, where bioavailability will always be lower than with an intravenous (IV) administration. However, with state-of-the-art total and whole body PET scanners developed in recent years, oral PET is also possible. Radionuclides approved for this purpose are still limited, but half-life times and labelling options are sufficient to perform this type of research (18)."

In addition to nuclear imaging, there are a number of other methods to measure the presence of a drug in the body, but these options are somewhat more limited. Their applicability depends on their primary

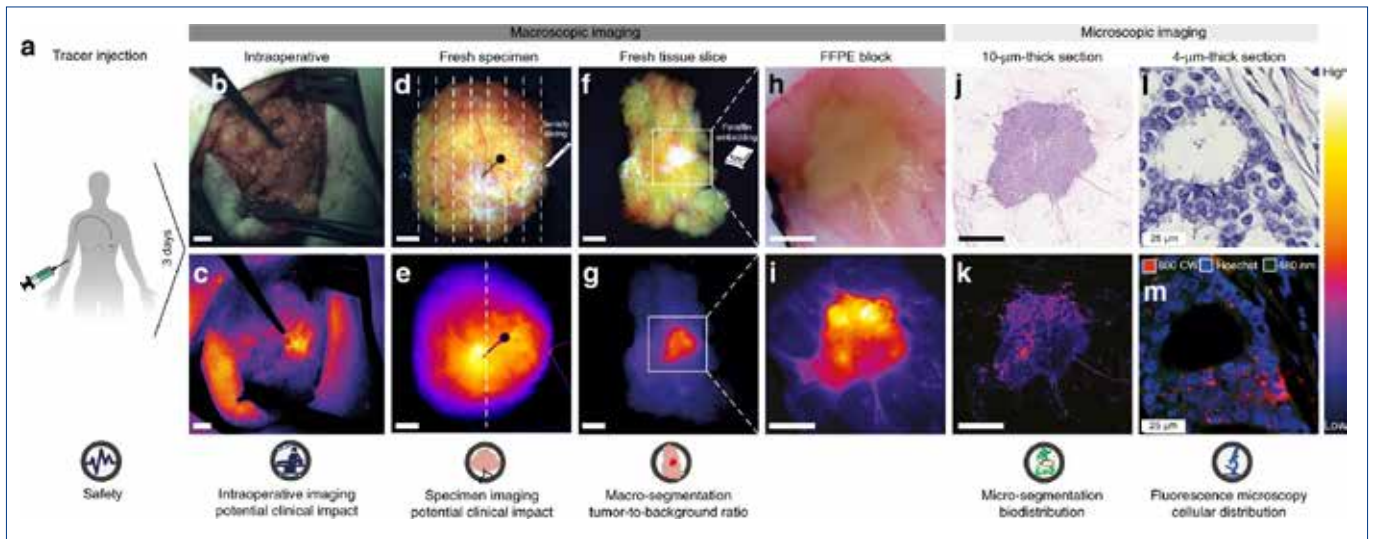


Figure 4. The clinical analytical framework enabling correlation of intraoperative fluorescence signals with histopathology, from macroscopic to microscopic levels. **a** Intravenous administration of bevacizumab-800CW three days prior to surgery. **b, c** Color image and corresponding fluorescence image obtained *in vivo* during surgery to determine potential clinical value. **d, e** Imaging of the fresh surgical specimen, followed by serially slicing. **f, g** Imaging of the fresh tissue slices to determine tumor-to-background ratio based on macro-segmentation, followed by paraffin embedding. **h, i** Imaging of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks to determine heterogeneity of tracer uptake within a tumor. **j, k** Imaging of 10-µm-thick tissue sections for micro-segmentation to reveal microscopic biodistribution and correlation with fluorescence signals from the macroscopic to microscopic level. **l, m** Fluorescence microscopy to determine tracer distribution on a cellular level. Scale bars represent 1 cm, in **l, m** the scale bar represents 25 µm.

Koller, M., Qiu, S., Linssen, M. D., Jansen, L., Kelder, W., De Vries, J., Kruithof, I., Zhang, G., Robinson, D. J., Nagengast, W. B., & Van Dam, G. M. (2018). Implementation and benchmarking of a novel analytical framework to clinically evaluate tumor-specific fluorescent tracers. *Nature Communications*, 9(1), 3739. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05727-y> <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

objective and disease area of interest. Fluorescence molecular imaging is the most prominent alternative, but the depth at which fluorescent light can be measured is very shallow, less than 3cm. It can be used non-invasively *in vivo* for examination of shallow tissue like the skin, eye, lung (bronchoscopy), gastrointestinal tract (endoscopy), or for *ex vivo* validation/cross-correlation histopathology of biopsies. Another *in vivo* use case is more invasive during intraoperative surgery or pathology-assisted surgery. Fluorescence-guided surgery is how Van Dam got involved in molecular imaging.

In his clinical work as a surgeon oncologist, Van Dam sought a method to visualise tumours during surgery in the early 2000s. To achieve this, a multidisciplinary team of clinicians, pharmacologists, engineers, and

pathologists was assembled. A preliminary setup –using duct tape and binding wire– was created with the aid of a fluorescent camera and folate-FITC as the fluorescent targeting agent. In 2011, the results of this research were published in *Nature Medicine*, reporting the first in-human fluorescent targeted imaging study *Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-α targeting: first in-human results* (20).

In the years that followed, Van Dam expanded his research by labelling other targeting and imaging agents for different receptors. The possibilities extended beyond making tumours visible during surgery. The most important question it answers is: Does the drug reach the right place in the right amount? This is an important question in clinical research to assess

the safety and effectiveness of an IND. To quickly discover promising drugs and thereby accelerate drug development, TRACER was founded together with business developer Ari Aminetzhah.

Van Dam: “Because it is a relatively new method, the emphasis in the early years of TRACER has been strongly on educating the target audience. Influencing the field with information about the possibilities, such as this article, but also blogs, LinkedIn posts, and speaking at conferences, remains an important part of TRACER’s work. However, now that results from studies are available, discussions with drug developers –TRACER’s current and new potential clients– are much easier than before. Data is simply convincing, as in the proverb “a picture is worth a thousand words.”

Conclusion

Nuclear imaging makes it possible to collect useful data from the very low dose used in in-patient studies under the Phase 0 exploratory trial framework. The obtained visual and quantitative data can be used to compare and validate the data from animal studies and trials with HVs. Phase 0 does not replace animal studies or studies in HVs but is conducted before these take place. It serves, therefore, as a gatekeeper to advance only promising candidates based on patient-relevant data into further research. As a result, resources can be allocated to promising drug candidates based on in-human data, allowing them to advance faster and increasing the chance of success for a drug to be efficacious and obtain market approval.



References

1. Marchetti S, Schellens JHM. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials. *British Journal of Cancer*. 2007;5:577 (doi:10.1038/sj.bjc.6603925)
2. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;7:3049-62 (doi:10.1016/j.apsb.2022.02.002)
3. Van Norman GA. Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;7:845 (doi:10.1016/j.jacbts.2019.10.008)
4. ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals - Scientific guideline <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline> (retrieved ???)
5. Early phase clinical trials, <https://www.tracercro.com/early-phase-clinical-trials/> (retrieved ???)
6. Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. *Camb Q Healthc Ethics*. 2015;4:407-19 doi:10.1017/S0963180115000079. PMID: 26364776; PMCID: PMC4594046. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4594046/>
7. GUIDANCE DOCUMENT, Exploratory IND Studies, Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, January 2006, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exploratory-ind-studies>
8. EMA Position paper on Non-Clinical Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose - link no longer available
9. FDA News Release, FDA Announces Plan to Phase Out Animal Testing Requirement for Monoclonal Antibodies and Other Drugs, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plan-phase-out-animal-testing-requirement-monoclonal-antibodies-and-other-drugs> (retrieved ???)
10. Burt T, Vuong LT, Baker E, et al. Phase 0, including microdosing approaches: Applying the Three Rs and increasing the efficiency of human drug development. *Altern Lab Anim*. 2018;6:335-46 (doi:10.1177/026119291804600603. PMID: 30657329)
11. Burt T, Young G, Lee W, et al. Phase 0/microdosing approaches: Time for mainstream application in drug development? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;11:801-18 (doi:10.1038/s41573-020-0080-x)
12. Lappin G, Noveck R, Burt T. Microdosing and drug development: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;7:817-34 (doi:10.1517/17425255.2013.786042. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23550938; PMCID: PMC4532546).
13. Burt T, Yoshida K, Lappin G, et al. Microdosing and Other Phase 0 Clinical Trials: Facilitating Translation in Drug Development. *Clinical and Translational Science*. 2016;2:74 (doi: 10.1111/cts.12390)
14. Burt T, John CS, Ruckle JL, Vuong LT. Phase-0/microdosing studies using PET, AMS, and LC-MS/MS: a range of study methodologies and conduct considerations. Accelerating development of novel pharmaceuticals through safe testing in humans - a practical guide. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016;5:657-72 (doi:10.1080/17425247.2016.1227786)
15. Roffel A. The application of Phase 0 and microtracer approaches in early clinical development: Past, present, and future. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1369079 (doi:10.3389/fphar.2024.1369079)
16. Wagner CC, Langer O. Approaches using molecular imaging technology -- use of PET in clinical microdose studies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;7:539-46 (doi:10.1016/j.addr.2010.09.011. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20887762; PMCID: PMC3691790)
17. Bosgra S, Vlaming MLH, Vaes, WHJ. To Apply Microdosing or Not? Recommendations to Single Out Compounds with Non-Linear Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1-15 (doi:10.1007/s40262-015-0308-9)
18. Salvi de Souza G, Mantovani DB, Mossel P, et al. Oral administration of PET tracers: Current status. *Journal of Controlled Release*. 2023;357:591-605 (doi:10.1016/j.jconrel.2023.04.008)
19. van Dam G, Themelis G, Crane L, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat Med*. 2011;17:1315-9 (doi:10.1038/nm.2472)

Uitdagingen en kansen in de theranostiek

M. Stokkel, MD, PhD, NRG PALLAS en NKI-AVL

Inleiding

In de afgelopen jaren is er een enorme toename geweest in het aantal publicaties over theranostiek, niet te verwarren met theragnostiek. Het principe van deze diagnostische en therapeutische combinatie is alom bekend, maar de vraag is wat hier nu precies onder valt? Naast nucleaire geneeskunde gaat het ook over radiologie, oncologie, dosimetrie, radiobiologie, respons assessment en stralenbescherming. Het vraagt echter ook om kennis van vergoedingen, logistiek, afstemming en organisatie, waarbij deze complexiteit van onderwerpen om expertise vraagt. Nederland heeft wat dat betreft een unieke positie, want naast een

sterke Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, met 500 leden verdeeld over ongeveer 70 ziekenhuizen en 12 commissies, zijn er vele andere consortia die een bijdrage leveren aan deze expertise: hierbij valt te denken aan centra met cyclotrons (10 totaal), een HFR in Petten met daarnaast het IRI in Delft en de COVRA en tot slot een goede samenwerking met radiofarmaceutische bedrijven. In 2024 is de roadmap Nucleaire Geneesmiddelen opgeleverd, een document dat in opdracht van het ministerie van VWS is opgesteld. Inmiddels zijn we in begin 2026 beland en de vraag die nu leeft is wat dit tot nu toe heeft gebracht, zeker in het kader van theranostiek, en of we

het momentum niet aan het verliezen zijn. In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van een aantal kansen en uitdagingen die binnen Nederland liggen ten aanzien van dit onderwerp gebaseerd op een eerdere publicatie over de internationale positie (1) (figuur 1).

Internationale status theranostiek

De geschiedenis van de theranostiek ligt van oorsprong in de diagnostiek en behandeling van schildklierandoeningen met ¹²³I- en ¹³¹I-natriumjodide, ooit in Amerika gestart. Door de onderzoeken met ¹³¹I-MIBG in het AvL en AMC en de ontwikkeling van ¹⁷⁷Lu-Dotataat in



Figuur 1. Kansen en uitdagingen binnen de theranostiek.

het EMC Rotterdam, heeft Nederland jaren geleden internationaal een prominente rol verworven. Wanneer we nu naar ¹⁷⁷Lu-PSMA kijken, dan zijn we echter niet meer zichtbaar als medeonderzoekers, terwijl de meest prominente plaats qua auteurschappen, zowel bij de NETTER-1/2 studie (2,3) als de VISION-trial (4), inmiddels wordt ingenomen door Amerikaanse oncologen. Op het internationale podium lijken we ook niet meer koploper te zijn als het gaat om theranostiek, waarbij Nederland met de LUMEN-1 studie (5), een onderzoek met ¹⁷⁷Lu-Dotataat bij mengiomen, niet voorop lijkt te lopen bij het includeren van patiënten. Dat laatste is opmerkelijk voor een land waar ¹⁷⁷Lu-Dotataat is ontwikkeld. Ook bij internationale congressen over radionuclidentherapieën zijn we als land beperkt vertegenwoordigd als sprekers. De vraag die zich voordoet is of we in Nederland nu meer worden afgeremd of vastlopen in de regelgeving dan andere landen, of dat dit komt door een gebrek aan personeel, afstemming of samenwerking. Wanneer we naar andere landen kijken, dan doen we het procentueel nog redelijk goed, maar inmiddels worden we qua onderzoek op dit gebied fors overschaduwd door de ontwikkelingen van radiofarmaca en lopende studies door wat er in andere landen gebeurt en dan in het bijzonder in China. De ontwikkeling van small molecules en radiofarmaca en het testen in fase I, II en III studies gaat daar in een zeer hoog tempo. Ruim 15% van de abstracts voor het EANM-congres in 2025 waren afkomstig uit dit land. Elk researchcentrum in de grote steden heeft daar een achterland dat veelal groter is dan alle universiteiten in Nederland samen hebben, en dat roept om een strakkere en betere samenwerking op dit gebied in ons land. Tot slot, vele studies gaan nu inmiddels over therapie-optimalisatie,

waarin combinatiebehandelingen met radiofarmaca en andere middelen, zoals immuuntherapie en sensitizers, volop in fase I, II en III studies worden onderzocht. Veel van deze studies vinden plaats in landen om ons heen en in het bijzonder in Australië. Het succes achter deze studies down-undert ligt vooral in het nationale platform dat is ontwikkeld, zoals de Australian Nuclear Science and Technology Organization (ANSTO) die gesteund wordt door Australian Radiopharmaceutical Trials network (ARTnet) en Australian Imaging Services (AIS). Een vergelijkbaar platform is in Canada opgezet, waardoor grote studies snel uitgerold kunnen worden en resultaten worden bereikt. In Nederland is dit in deze opzet op dit moment niet beschikbaar.

Nationale status theranostiek

Inmiddels is het voor vrijwel alle afdelingen in Nederland kennelijk een 'must' om ook over te gaan tot deze radionuclidentherapieën. Als we op dit moment uitgaan van ongeveer 1250 patiënten die voor ¹⁷⁷Lu-PSMA therapie in aanmerking komen, dus ongeveer 7500 behandelingen per jaar totaal, dan zou dit rekenkundig uitkomen op minder dan twee behandelingen per week per centrum. Wanneer we corrigeren voor uitval tijdens het behandeltraject is dit nog minder. Zeker voor de opbouw van expertise en kennis is dit een onwenselijke situatie. De investeringen in een behandelteam en een behandelafdeling staan niet in verhouding tot deze aantallen. Het niet regionaal organiseren van deze zorg staat ook haaks op de ontwikkeling van regionale oncologienetwerken in Nederland, waarbij afstemming over de zorg plaatsvindt voor vrijwel alle disciplines betrokken bij oncologische zorg (figuur 2). Voor de betaalbaarheid, beheersbaarheid en kwaliteit van de zorg lijken we hier nog geen keuze in te hebben gemaakt. De kans

bestaat dat als nucleair geneeskundig Nederland dit niet oppakt en we die afstemming niet bereiken, dit centraal wordt bepaald en de regie weg is. Daar komt bij dat de discussie over magistrale bereidingen en geregistreerde producten ook niet afgerond is, waardoor de ontwikkelingen op alle fronten worden gefrustreerd. Hierin zou strategisch gesproken moeten worden over wat nu wel magistraal wordt vergoed en hoe we de geregistreerde producten betaald kunnen krijgen. We zullen meer zichtbaar moeten maken hoe we dit landelijk gaan organiseren om de deuren en sluisen open te krijgen bij de zorgverzekeraars en het ministerie van VWS.

Ten aanzien van dosimetrie in Nederland zijn al voorzichtig eerste stappen gezet qua samenwerking, hetgeen volgens de Europese richtlijnen ook wordt verwacht. Lokaal blijkt echter in vele centra de posttherapiescan afgeschaald te zijn om veelal praktische en financiële redenen. Het is tijdrovend, duur en het levert weinig op. De vragen die hierbij gesteld kunnen worden zijn "of we de goede vraag hebben bedacht met elkaar in dit kader" en "hebben we de goede werkwijze landelijk doorvertaald/geharmoniseerd en regionaal/lokaal afgestemd".

Dosimetrie is immers meer dan een posttherapie scan. Het gaat om:

1. vooraf bepalen wat je nodig hebt en achteraf bepalen of het klopt;
2. dosis aanpassen waar het kan of moet (adaptieve therapie);
3. een optimale correlatie tussen PET-scan (diagnostiek) en posttherapie scan (therapie) zodat vooraf meer inzicht in behandelresultaat wordt verkregen.

Het uiteindelijke doel van dosimetrie is dat de patiënt er beter van wordt en de nucleaire geneeskunde er beter door wordt. De vraag blijft wie uiteindelijk eindverantwoordelijk is voor dosimetrie: de klinisch fysicus



Figuur 2. Overzicht van oncologienetwerken in Nederland.

(formeel nog wel, maar ziet geen patiënt), de nucleair geneeskundig (is er voldoende kennis en ervaring in theranostiek en dosimetrie?) of een technisch geneeskundige (is de opleiding voldoende en wat of wie houdt ze nu tegen?).

Regionale en lokale status theranostiek

In de afgelopen jaren is in veel opleidingsregio's de specifieke refereeravond Nucleaire Geneeskunde opgegaan in een bredere refereeravond Radiologie. Als je naar de meeste programma's kijkt, dan is er nog weinig tot geen ruimte voor theranostiek geweest. Zelfs daar waar het over AI gaat, een onderwerp dat juist profiteert van deze ontwikkeling, komt dit niet voor. Topics die in dit kader in de literatuur onder andere worden genoemd zijn beeldoptimalisatie en kwantificatie, target selectie, segmentatie, respons predictie en assessment, patiënten screening en selectie, maar daar lijkt voorsnog weinig podium voor te

zijn (6). Het is een punt van actie dat we zeker ter verbetering kunnen oppakken.

Een van de struikelblokken op dit moment voor een goede implementatie lokaal is de afstemming regionaal, maar ook een gebrek aan (ervaren) personeel en financiering. Hoewel in de afgelopen jaren meerdere beroepsgroepen zijn toegetreden tot het nucleair geneeskundige werkveld, is een taakdifferentiatie en erkenning hiervan maar moeilijk van de grond te krijgen. Klinisch technologen/technisch geneeskundigen (TG-ers) en physician assistants (PA's) zouden qua opleiding eindverantwoordelijk moeten kunnen worden voor specifieke onderdelen na voldoende scholing, maar er is nog weinig actie om dit gerealiseerd te krijgen. Zo blijven klinisch fysici op vele fronten eindverantwoordelijk, terwijl niet duidelijk is hoe toekomstbestendig dit is. Binnenkort, uiterlijk over twee jaar, komt daar een advanced practitioner MBB'er (AP-MBB) bij, die volgens

de beschrijving van de opleiding (MIRO, medical imaging and radiation oncology) volledige autonomie en zelfstandigheid in wetenschappelijk onderzoek en behandelprocessen krijgt. De zorg is hoe realistisch het is dat deze uitstroomprofielen in het huidige werkveld gaan passen. Hoe is te voorkomen dat dit gaat conflicteren met de huidige werkwijze in ziekenhuizen en reeds aanwezige andere beroepsgroepen? In het programma van uitwerking van de roadmap is aandacht voor de instroom van personeel, waarbij nu een eerste gap-analyse wordt uitgevoerd. Een minstens net zo grote, zo niet grotere uitdaging ligt in het afremmen van de uitstroom van personeel, omdat de potentiële positie van deze beroepsgroepen niet overal wordt bereikt en de uitdaging buiten de nucleaire geneeskunde wordt gezocht en gevonden. De doorgroeimogelijkheden van PA's, TG-ers en MBB'ers zijn op dit moment beperkt en de vraag is of en hoe we die in de toekomst kunnen behouden,

zeker als het om theranostiek gaat. Wat maakt het interessant voor ze om hierin te blijven werken?

De huidige status van theranostiek wereldwijd

De zorgvraag zal gezien de dubbele vergrijzing en een forse toename in kankerincidentie nog wel even blijven groeien de komende jaren. Dit is ook te verwachten voor de toepassing van medische isotopen in therapeutische zin (figuur 3). Wereldwijd valt de groei in radionuclidentherapie echter toch enigszins tegen en blijft theranostiek achter ten opzichte van de voorspelde aantallen. Belangrijke oorzaken zijn beschreven in een artikel dat in 2025 in de Journal of Nuclear Medicine is verschenen (7):

1. De regelgeving is op dit moment erg strikt, waardoor een rem is gezet op de ontwikkeling. Of dat

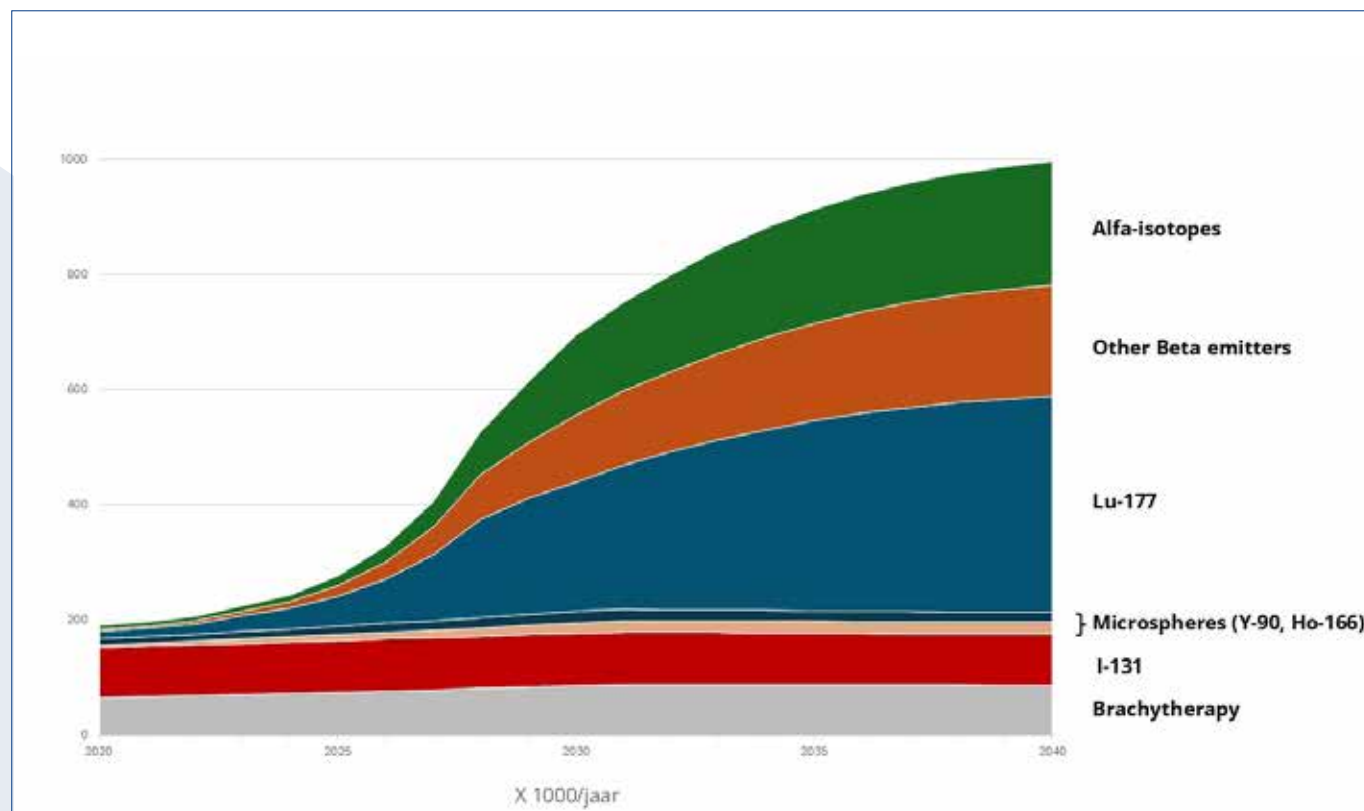
in Nederland strikter is dan elders in de wereld is niet goed bekend, maar makkelijker is het er zeker niet op geworden.

2. Het bewijs dat theranostiek significant bijdraagt aan de overall survival is nog beperkt. De resultaten in de NETTER en VISION trials vallen zowel voor ¹⁷⁷Lu-DOTATAAT als ¹⁷⁷Lu-PSMA tegen, waarbij klinisch significant is vervangen door mogelijk klinisch relevant, wat dat ook moge betekenen. Bovenop moet er een hoge prijs betaald worden voor elke behandeling en draagt de huidige vergoedingensystematiek niet bij aan een soepele implementatie (tabel 1). Ook de verschillen in vergoedingen tussen magistraal bereide en geregistreerde producten remmen de implementatie van

theranostiek en samenwerking met radiofarmaceuten af, iets dat vooral in Nederland een issue is en op termijn tot grotere problemen kan leiden.

3. Er bestaat nog steeds een algemene aversie tegen radionuclidentherapie bij sommige oncologen, waarbij een angst bestaat om patiënten kwijt te raken. In Nederland zijn er wisselende signalen, maar in landen om ons heen is dit wel een erkend probleem.

4. Er komen steeds meer alternatieve behandelopties op de markt, waarbij geen gebruik gemaakt hoeft te worden van medische isotopen. Voor ¹⁷⁷Lu-FAPI zijn er al veertien alternatieve middelen en targets beschreven (8), bij de behandeling van prostaatkanker is er een significante overlevingswinst bij



Figuur 3. Potentiële groei in het gebruik van medische isotopen wereldwijd.

Tabel 1. Overzicht van kosten en resultaten van radiofarmaca binnen de theranostiek.

radiofarmacon	prijs per gift (€)	aantal giften	totaal (€)	fase III trial	OS/PFS*
Zevalin	13.000,00	1	13.000,00	?	?
Radium-223	5000,00	6	30.000,00	ALSYMPCA	3-5 mnd
Lu177-Dotataat	22.500,00	4	90.000,00	Netter-I	11.7 mnd
Lu177-PSMA	16.800,00	4-6	101.000,00	Vision	4-5 mnd*

OS: overall survival; PFS: progression free survival

een biochemisch recidief met enzalutamide gecombineerd met ADT (9). Hoe dit de rol van ¹⁷⁷Lu-PSMA verdringt is nog niet duidelijk.

- De organisatie en afstemming qua patiënt-management lijkt lokaal, regionaal en landelijk tot uitdagingen te leiden, hoewel er wereldwijd wel verschillen zijn. De verwijzingen lopen niet overal even soepel, maar de terug-verwijzingen ook niet. De besluitvorming tot behandeling en het vervolg is niet overal goed afgestemd, waardoor verwijzers enigszins gefrustreerd afhaken.

Een ingewikkeld punt wereldwijd is wie nu eigenaar is van theranostiek. In meerdere landen wordt dit inmiddels uitgevoerd door internisten, oncologen, endocrinologen, terwijl ook radiologen zich dit in verschillende landen eigen maken. De vraag is of deze opleidingen, niet alleen in Nederland, voldoen aan de richtlijnen die vanuit de EANM en IAEA zijn uitgezet en of er voldoende expertise wordt opgebouwd om deze complexe zorg te kunnen uitvoeren. In een eerder artikel in de EJMNI is al eens uiteen gezet hoe heterogeen de opleiding in de nucleaire geneeskunde wereldwijd inmiddels is en wat dat betekent (10). In Nederland is in 2015 gekozen

voor een nieuwe opleiding in de beeldvorming, waarbij de specialisatie tot nucleair geneeskundige is omgevormd tot een gecombineerde opleiding met als een van de differentiaties nucleaire radiologie. Deze keuze was destijds vooral gebaseerd op de ontwikkelingen in de hybride beeldvorming, terwijl in die tijd theranostiek nog in de kinderschoenen stond. Of er in het huidige opleidingscurriculum voldoende kennis en ervaring op dit terrein wordt opgedaan, staat helaas internationaal (nog steeds) ter discussie. Een vergelijkbaar probleem wordt overigens ook gezien in Amerika, waar de nucleair geneeskundige niet vaak meer aan het roer staat en theranostiek vooral door oncologen en internisten wordt overgenomen die nucleaire geneeskunde als korte training hebben gevolgd. Van deze discussie moeten we zeker landelijk af, allereerst om de frustratie van de huidige nucleair radiologen te stoppen. Als tweede zien we dat de instroom in deze differentiatie hapert, terwijl we juist een toename nodig hebben om internationaal mee te kunnen blijven doen.

Theranostiek in Nederland anno 2030

Nucleaire geneeskunde in Nederland heeft tot op de dag van vandaag een prima status, waarmee we

internationaal een goede positie hebben gekregen. Er zijn echter een aantal kansen en uitdagingen, waarmee we aan de slag moeten. De roadmap is een document dat vraagt om actie, om te voorkomen dat we het momentum gaan verliezen. De initiatieven die er zijn worden uitstekend gesteund door FAST (Centre for Future Affordable & Sustainable Therapy Development) maar een verdere versnelling is wel wenselijk. Op een aantal onderdelen is dit meer dan noodzakelijk om theranostiek in Nederland beheersbaar, betaalbaar en van hoge kwaliteit en kwantiteit te houden. Aan de volgende punten valt dan te denken, waarbij de uitwerking alleen maar in gezamenlijkheid kan:

- Volg in de theranostiek de afstemming en werkwijze conform de oncologienetwerkindeling, om te voorkomen dat anderen dat voor ons gaan bepalen. Laat duidelijk regie zien op dit onderwerp. Wijs een, hooguit twee radionuclidetherapiecentra per regio aan. Bouw hierbij het PSMA forum om tot NVNG theranostiek forum en zorg voor:
 - regionale ondersteuning en transformatie, adaptatie en afstemming;
 - landelijke harmonisatie en protocollering;
 - dosimetrie afspraken en

- strategische keuzes in zorg en onderzoek;
- d. afstemming over welke researchvragen we landelijk willen aanpakken in plaats van lokaal en probeer een landelijke database op te zetten om snelheid te kunnen ontwikkelen in de wetenschap op dit gebied;
- e. vertegenwoordiging in EANM werkgroepen en werk aan continuïteit.
2. Organiseer de regionale samenwerking en bespreek zaken als:
 - a. verwijzing en/of behandeling: wie doet mee en wie doet wat;
 - b. voorbereiding, selectie en screening en follow-up van patiënten;
 - c. vertegenwoordiging in het theranostiek forum;
 - d. theranostiek op regionale informatie- en refereeravonden. De vraag is of iedereen de radionuclidentherapie moet willen doen met als risico dat er onvoldoende expertise wordt opgebouwd en onvoldoende wetenschappelijk onderzoek gedaan kan worden. Het voorkomt investeringen in personeel en faciliteiten die niet kosteneffectief zijn, een onderwerp waar zorgverzekeraars en het ministerie van VWS waarschijnlijk wel gevoelig voor zijn.
 3. De opleiding in de theranostiek vraagt, gezien de vele aspecten die hieronder vallen, specifieke competenties en moet in ieder geval leiden tot internationale erkenning en acceptatie. Life long learning moet beginnen met de vaststelling van wat er tegenwoordig nodig is om over de volle breedte radionuclidentherapeut te worden en radionuclidentherapieën te mogen uitvoeren. Naast een internationaal erkende status moet dit een landelijke discussie ook stoppen. Als een aanvullend fellowship voorgoed het huidige probleem oplost, zou dat ook gefaciliteerd moeten worden met bijbehorende competenties en registraties. Het betekent een omarming van de huidige nucleair radioloog en een uitdaging en kans om tot verdere erkenning te komen. Het opleiden tot MBB'er, PA of AP-MBB'er is belangrijk, maar wat is er nodig voor meer instroom? Hoe geven we de AP-MBB'er een goede start in de praktijk over twee jaar? Daarnaast is het wenselijk om de uitstroom te verminderen uit de nucleaire geneeskunde. Wat er dan nodig is om deze mensen te behouden, verdient aandacht en onderzoek in een tweede gap-analyse in samenwerking met FAST. Hoe kunnen we ervoor zorgen dat taakdifferentiatie ook wordt gevolgd door erkenning van expertise, zodat eindverantwoordelijkheid wordt gedeeld? Dit geldt vooral voor klinisch technologen en PA's, en mogelijk ook MBB'ers, in relatie tot klinisch en fysisch werk. Welke opleidingen kunnen we hiertoe opzetten of bij elkaar brengen om tot een erkende positie te komen, waarbij te denken valt aan een fellowship. Er moet een toekomstbestendiger platform komen met minder uitstroom. Het belangrijkste punt van aandacht is dat verwachtingen meer gaan matchen met de realiteit, dus dat wat deze collegae in de nucleaire geneeskunde *willen* doen ook past bij wat ze *mogen* doen: verwachtingsmanagement.
 4. Dosimetrie is een verplichting waar je internationaal niet meer onderuit kan. Bepaal landelijk hoe dit wordt gedaan, en niet alleen meer regionaal of lokaal, en stel kartrekkers vast (waar en wie), bepaal welke vraagstukken en issues er zijn en stel in gezamenlijkheid een plan van aanpak op. Inmiddels zijn hier initiatieven toe, wat een breed draagvlak moet krijgen en uiteindelijk een heldere status.
 5. Ten aanzien van de vergoedingen van theranostiek, inclusief dosimetrie, zou het wenselijk zijn om met alle stakeholders afspraken te maken. Een voorstel hiertoe is enkelvoudig en uitlegbaar, maar het moet beheersbaar blijven door in netwerkverband te gaan werken en radionuclidentherapieën niet meer overal te laten plaatsvinden:
 - a. Gebruik geregistreerde producten voor de Big-5 tumoren (prostaat-, long-, borst-, darmkanker en hoofdhals tumoren/melanoom). Dit voorziet in continuïteit en capaciteit. ¹⁷⁷Lu-PSMA kan dan uit de sluis, mits er voldoende is gedaan aan beheersbaarheid en betaalbaarheid. We zullen de zorgverzekeraars en het ministerie van VWS ervan moeten overtuigen dat we hiervoor gaan en staan;
 - b. Gebruik magistraal bereide producten voor zeldzame tumoren (kinderoncologie, neuro-oncologie, NET...). ¹⁷⁷Lu-DOTATAAT is dan direct geen punt van discussie meer, maar er is wel afstemming met de radiofarmaceuten nodig. Daar waar ¹⁷⁷Lu-DOTATAAT voor grotere indicaties komt te staan qua aantallen, wordt naar de geregistreerde producten teruggegrepen;
 - c. Producten in studieverband, zoals ¹⁷⁷Lu-FAPI/¹⁷⁷Lu-GRPR, moeten zich nog bewijzen, maar kunnen als kansrijke opties een testcase zijn voor de nieuwe strategie.

Een belangrijk vraag in dit kader is of we in Nederland nog wel radiofarmaca voor therapie willen blijven ontwikkelen en optimaliseren, zoals we dat in het verleden wel hebben gedaan. Als het antwoord ja is, wat wordt dan onze gezamenlijke, landelijke strategie. Als het antwoord nee is, is de vraag in welke fase van onderzoek we dan goed en gecoördineerd instappen.

Conclusie

Nederland heeft een unieke positie qua nucleaire geneeskunde en nog steeds zijn we zichtbaar en hoorbaar, al lijkt dat op het gebied van theranostiek wat minder sterk te zijn. Hoe toekomstbestendig alles is in de uitvoering hiervan, hangt af van vele factoren, maar vooral van het maken van keuzes. Een van de belangrijkste punten die wereldwijd zijn vruchten afwerpt is een strakke samenwerking in het aanpakken van de kansen en uitdagingen. In landen om ons heen, maar ook verder weg, lijkt dit op het gebied van theranostiek meer op te leveren dan nu in Nederland wordt gezien of ervaren. De roadmap heeft hiertoe al een aanzet gegeven, maar het risico bestaat dat het momentum verloren gaat als we niet méér doen dan ons alleen te richten op een enkel onderdeel in plaats van een integrale benadering te zoeken. Het zou mooi zijn als naar analogie van het ANSTO een vergelijkbaar platform opgezet kan worden om in de komende jaren een toekomstbestendige situatie te creëren: een Comprehensive Netherlands Network for Cancer Theranostics (CONNECT) zou de

verbinding kunnen brengen en de versnelling die zo wenselijk is in gang kunnen zetten.

De discussie over de verschillende aspecten en keuzes binnen de theranostiek, zoals hierboven genoemd, zal niet altijd even makkelijk zijn, er zijn vele zienswijzen te bedenken over dit onderwerp. Het belangrijkste is dat de regie bij de inhoudsdeskundigen blijft, en niet wordt overgenomen door derden, met als ultiem einddoel de verbetering van de uitkomsten van behandeling voor patiënten. ♦

Referenties

1. Stokkel MPM, Gotthardt M, Herrmann K, Gnanasegaran G. Theranostics in Perspective: White Paper. *J Nucl Med.* 2025;66(7):1007-11
2. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-63
3. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. 177Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2024;403(10446):2807-17
4. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-03
5. Albert NL, Tabouret E, Le Rhun E, et al. 177Lu-DOTATATE for Recurrent Meningioma (LUMEN-1, EORTC-2334-BTG): Study Protocol for a Randomized Phase II Trial. *J Nucl Med.* 2026;67(1):23-30
6. Currie GM, Rohren E. The Role of Artificial Intelligence in Theranostics. *J Nucl Med Technol.* 2025;53(Suppl 1):82S-91S
7. Czernin J, Bodei L, Modlin I, Calais J. Reflections on the Demand for PSMA- and SSTR-Targeted Radiopharmaceutical Therapies: Why We Were Wrong (and Why We Will Be Right Eventually). *J Nucl Med.* 2025;66(3):333-6
8. Feng L, Chen Y, Jin W. Research progress on cancer-associated fibroblasts in osteosarcoma. *Oncol Res.* 2025;33(5):1091-103
9. Shore ND, Luz MA, De Giorgi U, et al. Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2510310. Epub ahead of print. PMID: 41124201
10. Stokkel MPM, Owers EC. Hybrid training in nuclear medicine: where are we going to? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(8):2231-5

Acknowledgement

Dank aan NRG PALLAS voor het beschikbaar stellen van figuur 1.

Simplified kidney dosimetry for [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T therapy in castration-resistant prostate cancer

J. Jaspers, MBB; A.M. van den Berk, MBB; J.P. Esser, MD; F. Intema, MD, PhD; P. van Horsen, PhD
 Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort

Abstract

Introduction

Repeated [¹⁷⁷Lu]PSMA treatments can result in renal toxicity due to high kidney absorbed doses. As indications expand and treatment numbers increase, kidney dosimetry becomes increasingly relevant. However, dosimetry is resource-intensive, requiring dedicated SPECT/CT scans and image analysis. This study evaluates dosimetry strategies with reduced post-treatment imaging while maintaining acceptable accuracy in absorbed kidney dose.

Methods

Dosimetric data from 101 patients receiving [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T were analysed. Inter-patient variability across treatment cycles was assessed, and longitudinal dose trends were evaluated in a subset of 40 patients who underwent at least four consecutive treatment cycles. Based on these trends three simplified dosimetry methods, consisting of a single 24 hour post-treatment scan at only two or three cycles, were compared with the reference protocol which included a scan after each cycle.

Results

The mean absorbed dose across all treatment cycles was 0.70 ± 0.23 Gy/GBq. Cycle 1 exhibited the lowest absorbed dose and the greatest inter-patient variability, followed by an increase in absorbed dose across subsequent cycles, with a plateau observed from cycle 3 onwards. All three simplified methods showed good agreement with the reference protocol, with a maximum standard deviation of 5.7% and limits of agreement ranging from -12.7% to 9.5%.

Conclusion

Imaging during cycle 1 remains essential due to inter-patient variability, likely influenced by tumour-sink effects. A reduced-imaging approach limited to cycles 1 and 3 is feasible, while maintaining acceptable accuracy. These findings support the implementation of simplified kidney dosimetry in [¹⁷⁷Lu]PSMA therapy, reducing patient discomfort and departmental workload without compromising safety.

Introductie

Radionuclidetherapie met [¹⁷⁷Lu]PSMA is een behandeloptie voor patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent

prostaatkarcinoom. De behandeling kan leiden tot een levensverlenging van enkele maanden met verbetering van de kwaliteit van leven (1). De toediening bestaat doorgaans uit een vaste dosis van 7,4 GBq, maximaal zes cycli, met een interval van zes weken. De directe bijwerkingen zijn beperkt. Een belangrijk nadeel van deze therapie is dat de dosisafgifte van het radiofarmacon niet beperkt blijft tot tumorcellen, maar ook plaatsvindt in onder andere de nieren, speekselklieren en het beenmerg (2,3). Op de langere termijn kan dit leiden tot weefselschade en functieverlies. Met behulp van dosimetrie metingen kan de geabsorbeerde dosis in deze kritische organen worden gemonitord. Dit vereist aanvullende post-therapie SPECT/CT scans op een gekalibreerde camera en analyse van de beelddata. De meting van de geabsorbeerde dosis in de nieren kan doorgaans eenvoudig worden uitgevoerd, doordat de nieren goed gedefinieerd zijn op de CT data.

Voor de huidige patiëntpopulatie speelt in de meeste gevallen de nierdosis nog een beperkte rol, aangezien nierbeschadiging als gevolg van een te hoge geabsorbeerde dosis vaak pas na 12 tot 17 maanden optreedt (4) en bij een drempeldosis van 28-40 Gy afhankelijk van risicofactoren (5,6). Toch zijn er gevallen waarin de therapie dusdanig succesvol is dat er sprake is van een langere overlevingsduur en een mogelijke tweede behandeling. Voor die groep kan de cumulatieve nierdosis,

in combinatie met biochemische nierfunctie, meegenomen worden in de klinische besluitvorming (7). Dit zal in de toekomst ook steeds relevanter worden, wanneer de therapie in een eerdere fase van de ziekte wordt gegeven.

Dosimetrie is echter belastend voor de patiënt, omdat de extra scans die hiervoor nodig zijn vaak langdurig en oncomfortabel zijn en aanvullende bezoeken aan het ziekenhuis vereist. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met pijnlijke botmetastasen, die moeite hebben om gedurende langere tijd stil te blijven liggen. Daarnaast zorgen dosimetrie scans voor een intensief cameragebruik, wat naar verwachting verder zal toenemen naarmate de vraag naar deze therapie groeit.

De internationale trend is om dosimetrie van de risico-organen bij ^{177}Lu PSMA therapie te vereenvoudigen, met als doel de klinische adoptie te vergroten (8). Volledige multi-timepoint protocollen (tot vijf tijdstippen na iedere toediening) zijn het meest accuraat, maar moeilijk uitvoerbaar in de klinische praktijk. Daarom wordt vereenvoudiging, zoals het gebruik van één of twee tijdstippen, steeds vaker toegepast (9), mits de beperkingen worden erkend.

Het selectief dosimetrie metingen uitvoeren bij enkele in plaats van alle toedieningsmomenten is een mogelijkheid om de dosimetrie bepaling nog verder te vereenvoudigen. Hierbij wordt aangenomen dat de verhouding van de geabsorbeerde dosis over de toedieningen voorspelbaar is, op basis van het vooraf bekende biokinetische gedrag. Voor ^{177}Lu PSMA-617 blijkt uit eerder onderzoek (10) dat een schatting van de cumulatieve nierdosis mogelijk moet zijn op basis van metingen bij alleen toedienmoment 1, 3 en 5. Voor ^{177}Lu PSMA-I&T is recent

onderzocht (11) dat extrapolatie van vroege metingen (na toediening 1 en 2) mogelijk moet zijn voor een schatting van de cumulatieve nierdosis bij in totaal vier toedieningen.

In dit onderzoek is de nierdosis over de toedieningen voor ^{177}Lu PSMA-I&T patiënten onderzocht. Er worden drie gesimplificeerde methoden beschreven om de totale nierdosis te schatten voor gebruik bij zes cycli. Er wordt alleen op één tijdstip na toediening gemeten (24 uur) en het aantal toedieningen waarbij gemeten wordt, is met behulp van de voorgestelde gesimplificeerde methoden, maximaal teruggebracht van zes naar twee.

Methode

Studiepopulatie

Er is een retrospectieve analyse uitgevoerd van de dosimetrie data van patiënten die in de periode van 2021-2025 ^{177}Lu PSMA-I&T hebben ontvangen in het Meander Medisch Centrum. Deze groep bestaat uit 101 patiënten met in totaal 343 toedieningen. De data van deze volledige groep werden gebruikt om de gemiddelde nierdosis en de standaarddeviatie te bepalen. De analyse van de gesimplificeerde methoden werd uitgevoerd in een selectie van de eerste groep. Hierbij zijn alleen patiënten geïnccludeerd met vier of meer toedieningen en waarbij bij alle toedieningen een post-therapie scan is uitgevoerd. Deze populatie bestaat uit 40 patiënten met in totaal 197 toedieningen.

Dosimetrie metingen

Na iedere toediening werd 24 uur post-injectie een SPECT/CT scan gemaakt van kruin tot en met liezen. Beide SPECT/CT camera's in het Meander Medisch Centrum zijn gekalibreerd met behulp van het Siemens Broad Quantification pakket voor kwantitatieve metingen aan ^{177}Lu . De post-therapie scans werden verwerkt in

het post-processing programma *Syngo.Via* (Siemens). Hierbij vond segmentatie van de nieren plaats op de CT data voor bepaling van het volume en de activiteit op de SPECT data. Een mono-exponentiële tijd-activiteit curve (TAC) werd op de data gefit en geïntegreerd. Op basis van eerder verzamelde data in de patiëntpopulatie van metingen na de toediening op twee tijdstippen (24 uur en één week) is een model gefit voor het gebruik van één tijdstip (24 uur) voor de bepaling van de nierdosis (12). In overeenstemming met het MIRD-formalisme werd de geabsorbeerde dosis voor de nieren berekend door vermenigvuldiging van de integraal van de TAC met de S-factor voor nieren geschaald op de niermassa. De niermassa is bepaald door vermenigvuldiging van het niervolume met een weefseldichtheid van 1,05 g/ml. De nierdosis data zijn per patiënt bijgehouden in een aparte database, inclusief inzicht in de cumulatieve nierdosis.

Gesimplificeerde methodes

Voor de selectie van de onderzoekspopulatie met vier of meer toedieningen is de nierdosis geanalyseerd als functie van de toediening. Hierbij is per patiënt de nierdosis per toediening genormaliseerd door deze te delen door de gemiddelde nierdosis over de gehele behandeling (alle toedieningen) van diezelfde patiënt. De data vertegenwoordigen hierdoor de vorm van het nierdosis verloop over de toedieningen in de tijd en worden niet meer beïnvloed door de absolute hoogte van de nierdosis. Met deze data is een boxplot gemaakt waarin alle genormaliseerde nierdosis waarden van alle patiënten over maximaal zes toedieningen zijn weergegeven. Doordat de nierdosis vooraf is genormaliseerd, vertegenwoordigt de variantie in de boxplot de verschillen in biokinetiek bij het verloop over de cycli.

Op basis van de uitkomsten van deze plot zijn drie gesimplificeerde methoden opgesteld en onderzocht met behulp van een Bland-Altman-analyse. Hierbij werden steeds twee meetmethoden vergeleken, de referentie methode en telkens een gesimplificeerde methode, door het verschil tussen de metingen uit te zetten tegen hun gemiddelde. De systematische afwijking is onderzocht en er is beoordeeld of de methoden onderling voldoende overeenkomen om uitwisselbaar te zijn.

Gesimplificeerde methode 1

Voor toediening 1, 2 en 3 is de gemeten nierdosis aangehouden. Voor toediening 4, 5 en 6 is de gemeten nierdosis van toediening 3 gebruikt. Het aantal metingen is hierdoor gereduceerd van zes naar drie. Zie tabel 1: **SM1**.

Gesimplificeerde methode 2

Voor toediening 1, 3 en 5 is de gemeten nierdosis aangehouden. Voor toediening 2 is het gemiddelde van toediening 1 en 3 gebruikt. Voor toediening 4 is het gemiddelde van toediening 3 en 5 gebruikt. Voor toediening 6 is de gemeten nierdosis van toediening 5 gebruikt. Het aantal metingen is hierdoor gereduceerd van zes naar drie. Zie tabel 1: **SM2**

Gesimplificeerde methode 3

Voor toediening 1 en 3 is de gemeten nierdosis aangehouden. Voor toediening 2 is het gemiddelde van toediening 1 en 3 gebruikt. Voor

toediening 4, 5 en 6 is de gemeten nierdosis van toediening 3 gebruikt. Het aantal metingen is hierdoor gereduceerd van zes naar twee. Zie tabel 1: **SM3**.

Resultaten

Verloop nierdosis

De gemiddelde nierdosis en de standaarddeviatie voor de 343 toedieningen in de volledige onderzoekspopulatie bedroegen $0,70 \pm 0,23$ Gy/GBq. Op basis van de subpopulatie is vervolgens de genormaliseerde nierdosis als functie van het toedienmoment onderzocht. De boxplot (figuur 1) toont de genormaliseerde nierdosis voor alle 197 toedieningen, weergegeven als functie van het toedienmoment.

Uit de boxplot blijkt dat de grootste variatie in nierdosis optreedt bij het eerste toedienmoment, vermoedelijk door een verschil in tumorload tussen de patiënten. Het eerste toedienmoment verschilt significant ($p < 0,012$) van alle andere toedieningen (Tukey's multiple comparison test). De hoogste nierdosis werd gemeten vanaf toediening 3, waarna een plateau ontstaat en er geen significant verschil meer is tussen de opvolgende toedieningen. De mediaanwaarde van toediening 2 ligt tussen de mediaanwaarden van toediening 1 en 3.

Gesimplificeerde methodes

De rationale achter de keuze voor de verschillende gesimplificeerde

methodes was als volgt: gezien de grotere spreiding en relatief lagere dosis is ervoor gekozen om de meting na de eerste toediening altijd mee te nemen, daarnaast is ook de meting na de derde toediening opgenomen, omdat na deze toediening de nierdosis niet significant meer verandert. In de drie variaties worden afwisselend een extra meting bij toediening 2 en 5 meegenomen ten opzichte van alleen de meting bij toediening 1 en 3, om te toetsen welke combinatie van metingen het meest overeenkomt met de resultaten van de referentiemethode.

De totale nierdosis op basis van alle toedieningen (referentiemethode) is berekend voor iedere patiënt uit de subpopulatie en vergeleken met de totale geschatte nierdosis, bepaald met behulp van de gesimplificeerde methoden (**SM1-3**). Voor deze vergelijking is een Bland-Altman-analyse uitgevoerd, waarvan de resultaten zijn weergegeven in figuur 2.

De gemiddelde afwijking (bias), de standaarddeviatie en de 95% grenzen (limits of agreement) die voortkomen uit het gebruik van de gesimplificeerde methoden zijn weergegeven in tabel 2.

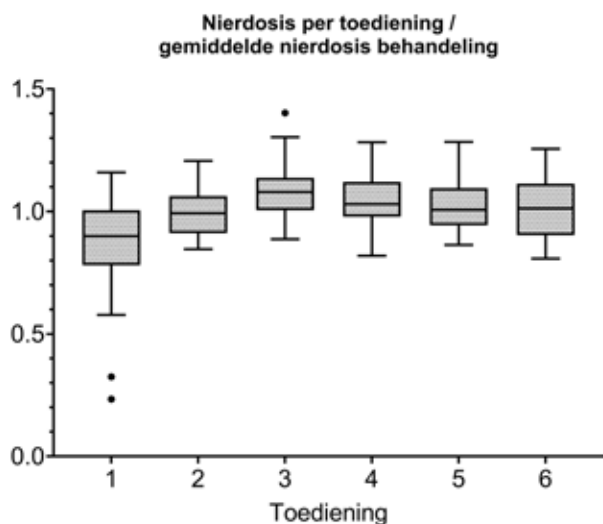
Discussie

Dit onderzoek beschrijft de nauwkeurigheid van cumulatieve dosisbepaling voor dosimetrie metingen op 24 uur na toediening

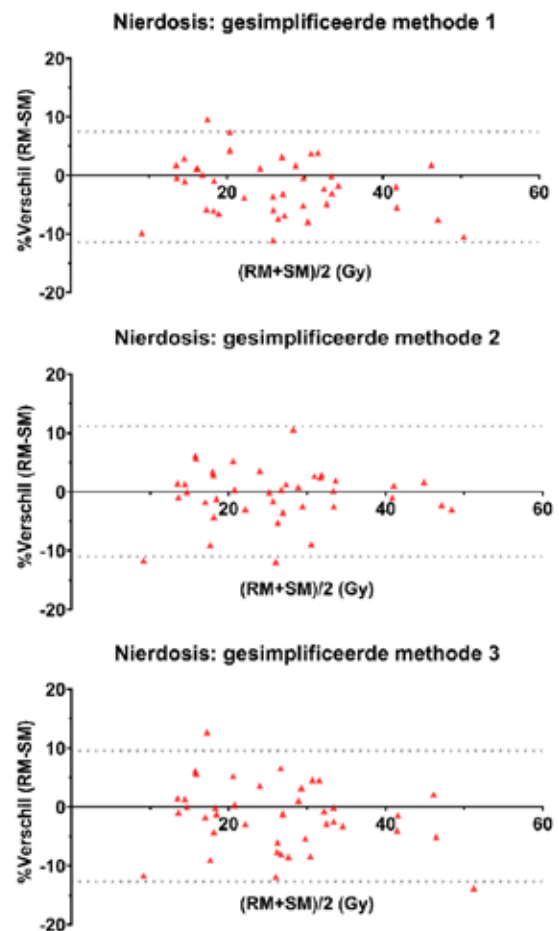
Tabel 1. Overzicht van de gemeten en geschatte dosiswaarden bij de gesimplificeerde methodes.

toediening:	1	2	3	4	5	6
SM1	gemeten	gemeten	gemeten	3	3	3
SM2	gemeten	(1+3)/2	gemeten	(3+5)/2	gemeten	5
SM3	gemeten	(1+3)/2	gemeten	3	3	3

bij slechts twee of drie toedieningen (in een cyclus van zes toedieningen). Alle drie de gepresenteerde gesimplificeerde methoden zijn vergelijkbaar en tonen een beperkte systematische afwijking (-2% tot 0,09%) en standaarddeviatie (4,8% tot 5,7%), welke als acceptabel kan worden beschouwd voor klinische interpretatie van de data. Het gebruik van SM3 heeft de voorkeur gezien deze methode het minst aantal metingen vereist en er tijdig een toxiciteitsinschatting kan worden gemaakt, doordat er geen meting later in de behandeling nodig is. Dit onderzoek laat zien dat het mogelijk is om dosimetrie voor



Figuur 1. Boxplot van mediaan waarde, met respectievelijk de minimum waarde, eerste kwartiel (Q1), laatste kwartiel (Q3) en maximum waarde van de genormaliseerde nierdosis als functie van het toedienmoment. Outliers zijn weergegeven als aparte punten.



Figuur 2. Bland-Altman plots van het percentage verschil tussen de gemeten totale nierdosis en de geschatte totale nierdosis met behulp van de gesimplificeerde methodes. RM: Referentie Methode; SM: Gesimplificeerde Methode.

Tabel 2. Bland-Altman analyse van het verschil tussen de gemeten totale nierdosis en de geschatte totale nierdosis met behulp van de gesimplificeerde methodes. SM: Gesimplificeerde methode.

Bland-Altman Analyse	SM1	SM2	SM3
bias (%)	-2,0	0,09	-1,8
SD (%)	4,8	5,7	5,7
95% limits of agreement (%), van	-11,4	-11	-12,7
tot	7,5	11,2	9,5

de nieren uit te voeren met een zo beperkt mogelijke belasting voor zowel de patiënt als het ziekenhuis door op een enkel tijdstip te meten bij een selectief aantal toedieningen.

De gemiddelde geabsorbeerde dosis voor de nieren in de gehele patiëntpopulatie bedroeg $0,70 \pm 0,23$ Gy/GBq. Deze waarde is vergelijkbaar met resultaten uit andere onderzoeken naar [^{177}Lu]PSMA-I&T (2,13). De subpopulatie bestond uit patiënten met vier of meer toedieningen, waarbij de therapie aansloeg. Wanneer in deze subpopulatie de nierdosis wordt genormaliseerd op de gemiddelde nierdosis over de behandeling en het verloop over de toedieningen wordt bekeken, is te zien dat de grootste spreiding optreedt bij de eerste toediening en dat de mediaanwaarde daar het laagst is. Dit kan worden verklaard doordat bij aanvang van de therapie de tumorload vaak het grootst is, waardoor de opname van [^{177}Lu]PSMA-I&T in risico-organen zoals de nieren relatief laag is (14). Naarmate de therapie aanslaat en de tumorload afneemt, neemt de dosis in deze organen toe. Dit is zichtbaar vanaf toediening 2, waarbij een plateau lijkt te ontstaan vanaf toediening 3. Gezien de grotere spreiding is het van belang om de nierdosis bij toediening 1 altijd te meten. Omdat de nierdosis na toediening 3 niet verder lijkt toe te nemen, lijkt deze meting representatief voor de volgende metingen. Een dergelijke meting verder in de behandeling is bovendien mogelijk gewenst voor kwalitatieve monitoring van de therapierespons (15). Er kan echter wel enige individuele variatie zijn wanneer bijvoorbeeld de respons ook na toediening 3 nog verder toeneemt; dan kan de nierdosis na drie toedieningen verder oplopen en het achterwege laten van verdere metingen kan theoretisch leiden tot een onderschatting van de dosis. Dit wordt echter niet teruggezien in de spreiding van de resultaten van onze populatie

bij toediening 3 tot 6 en de dosis wordt eerder lager dan hoger bij toediening 4 tot 6.

De Bland-Altman plots laten zien dat er geen sprake is van een systematisch patroon; alle gesimplificeerde methoden tonen een willekeurige verdeling van datapunten rondom de gemiddelde bias. Dit betekent dat de hoogte van de totale nierdosis geen invloed heeft op het verschil tussen de methoden. Bij de methoden waarbij drie van de zes toedieningen worden gemeten, laat **SM1** een structurele overschatting van de nierdosis zien van circa 2%. Dit kan mogelijk worden verklaard doordat de nierdosis bij toediening 3 over het algemeen wat hoger ligt dan bij latere toedieningen. Deze overschatting is niet aanwezig bij **SM2**, waarbij een nauwkeurigere schatting van latere toedieningen wordt verkregen doordat ook toediening 5 wordt meegenomen in plaats van toediening 2. Bij **SM3** neemt de spreiding verder toe, zoals verwacht door het weglaten van de meting van toediening 5. Er is sprake van een overschatting van 1,8% en de standaarddeviatie stijgt naar 5,7%, wat nog klinisch acceptabel is. Bij **SM3** zijn de limits of agreement echter wel groter (-12,7% tot 9,5%) en enkele datapunten liggen buiten deze grenzen.

De onnauwkeurigheden die voortvloeien uit het gebruik van de gesimplificeerde methoden komen boven op de al aanwezige onzekerheid in de dosimetrie bepaling. Alle stappen die leiden tot het bepalen van de geabsorbeerde nierdosis dragen hieraan bij, zoals onnauwkeurigheden in de meting van de toegediende activiteit met de dosiskalibrator, de activiteitsbepaling met de SPECT scan, variatie door verschillen in intekening en vooral in volumebepaling, en de curvefit aan de tijdstippen (16). Met name de keuze van een enkel tijdstip introduceert al een extra afwijking

van 7,6% met een bandbreedte van -16% tot 13,8%. Het totaal van alle onzekerheden, inclusief de onnauwkeurigheid door het gebruik van de gesimplificeerde methodes, moet altijd worden beschouwd. Een totale onzekerheid van meer dan 30% in de dosisbepaling is hierbij reëel. Het is belangrijk om bewust te zijn van dergelijke foutmarges bij de interpretatie van de geabsorbeerde nierdosis en deze informatie te plaatsen in het totale klinische beeld.

Een kanttekening bij dit onderzoek is dat de curve van de nierdosis over de toedieningen specifiek is voor de gekozen subpopulatie. Mogelijk is dit ook de reden dat er een significante toename wordt gezien in nierdosis bij de latere toedieningen ten opzichte van na de eerste toediening, omdat de tumorload bij deze groep afneemt. Een vergelijkbare toename in nierdosis wordt gezien in ander onderzoek (11), echter het verschil tussen de toedieningen is daar niet significant ($p=0,19$). Voor patiënten bij wie de therapie niet aanslaat kunnen de gesimplificeerde methoden daarom mogelijk minder geschikt zijn, omdat er sprake is van een ander nierdosis verloop over de toedieningen. In deze populatie, waarin maximaal drie toedieningen worden gegeven vanwege uitblijvend therapeutisch succes, zal de nierdosis echter geen beperkende factor zijn. Afwijkingen die voortkomen uit het gebruik van de gesimplificeerde methode hebben daarom geen klinisch relevante gevolgen.

De gepresenteerde gesimplificeerde methoden op basis van één tijdstip zijn uitsluitend onderzocht voor de nierdosis en specifiek bij patiënten met een normale nierfunctie aan het begin van de therapie. Bij een afwijkende nierfunctie valt te overwegen om in ieder geval voor het eerste toedienmoment dosimetrie te doen op basis van meerdere tijdstippen

om de patiëntspecifieke biokinetiek te bepalen (17,18).

Voor het opstellen van een gesimplificeerde aanpak voor andere risico-organen zoals speekselklieren en beenmerg, dient een nieuwe analyse te worden uitgevoerd. De biokinetiek over de toedieningen is bovendien afhankelijk van het toedieningsschema. Bij een interval tussen toedieningen dat afwijkt van zes weken of bij meer dan zes toedieningen moet opnieuw worden gekeken naar de optimale gesimplificeerde methode.

Conclusie

De voorgestelde gesimplificeerde methoden bieden een praktische strategie om het aantal dosimetrie metingen bij [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T therapie in een cyclus van zes toedieningen te reduceren naar twee tot drie metingen, met een acceptabele concessie aan nauwkeurigheid (maximaal -12,7% tot 9,5%). Dit maakt implementatie in routinezorg haalbaarder en kan leiden tot een betere adoptie van dosimetrie voor risico-organen, doordat de belasting voor zowel de patiënt als het ziekenhuis zoveel mogelijk wordt beperkt. ♦

Referenties

- Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1091-103
- Ells Z, Grogan TR, Czernin J, Dahlbom M, Calais J. Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-Targeted Radiopharmaceutical Therapies in Patients with Prostate Cancer: A Comparative Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2024;65(8):1264-71
- Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(3):445-50
- Topal E, Kovan B, İribas A, et al. Impact of extended [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 therapy on absorbed kidney dose and CKD-EPI values: how long can therapy be safely continued? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52(9):3135-44
- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536-44
- Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, et al. MIRD pamphlet no. 20: The effect of model assumptions on kidney dosimetry and response - Implications for radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(11):1884-99
- J.M.H. de Klerk, F.A. Verburg, W. Vogel. Landelijk NVNG protocol 177Lu-PSMA radioligand therapie (177Lu-PSMA RLT). 2024
- Gear J, Stokke C, Terwinghe C, et al. EANM enabling guide: how to improve the accessibility of clinical dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):1861-8
- Peters SMB, Mink MCT, Privé BM, et al. Optimization of the radiation dosimetry protocol in Lutetium-177-PSMA therapy: toward clinical implementation. *EJNMMI Res*. 2023;13(1):6
- Mix M, Renaud T, Kind F, et al. Kidney Doses in 177Lu-Based Radioligand Therapy in Prostate Cancer: Is Dose Estimation Based on Reduced Dosimetry Measurements Feasible? *Journal of Nuclear Medicine*. 2022 Feb 1;63(2):253-8
- Karimzadeh A, Schatz L, Sauer M, et al. Organ and tumor dosimetry including method simplification for [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer. *EJNMMI Phys*. 2024;11(1):63
- Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in 177Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment spect/ct scan: A novel methodology to generate time- And tissue-specific dose factors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(7):1030-8
- Alsadi R, Djekidel M, Bouhali O, Doherty JO. Towards Routine Clinical Use of Dosimetry in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA Prostate Cancer Radionuclide Therapy: Current Efforts and Future Perspectives. *Frontiers in Physics*. 2022;Vol.10
- Begum NJ, Thieme A, Eberhardt N, et al. The effect of total tumor volume on the biologically effective dose to tumor and kidneys for 177 Lu-Labeled PSMA peptides. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(6):929-33
- John N, Pathmanandavel S, Crumbaker M, et al. 177Lu-PSMA SPECT Quantitation at 6 Weeks (Dose 2) Predicts Short Progression-Free Survival for Patients Undergoing 177Lu-PSMA-I&T Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2023;64(3):410-5
- Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2456-74
- Kurth J, Heuschkel M, Tonn A, et al. Streamlined schemes for dosimetry of 177Lu-labeled psma targeting radioligands in therapy of prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3884
- Herrmann K, Rahbar K, Eiber M, et al. Renal and Multiorgan Safety of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the VISION Dosimetry Substudy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2024;65(1):71-8

Nucleaire geneeskunde als strategische kans voor Europa

Holland House Brussels, 18 november 2025

D. Wyndaele, MD, UOMO
Prof. W. Oyen, MD, PhD

Op het evenement 'Nucleaire geneeskunde als strategische kans voor Europa' kwamen politici en beleidsmakers, vertegenwoordigers van de industrie en deskundigen, beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en onderzoekers, patiëntenvertegenwoordigers en andere belanghebbenden samen om de huidige en toekomstige situatie op het gebied van nucleaire geneeskunde te bespreken. Jeannette Baljeu, lid van de Commissie interne markt en consumentenbescherming (IMCO) voor Renew Europe in het Europese parlement, was gastvrouw van het evenement en zette de toon met de woorden: "We willen dat gezondheid Europees is, en dat kan alleen beter als we Europese mechanismen gebruiken om het te versterken".

Tijdens de sessie hebben we vier uitstekende presentaties gezien van onze deskundigen die hun gevarieerde en uitgebreide expertise en ervaringen hebben gedeeld:

Prof. Wim Oyen – hoogleraar nucleaire geneeskunde aan de Radboud Universiteit in Nijmegen, hoogleraar diagnostische beeldvorming en radiotherapie aan de Humanitas Universiteit in Milaan, voorzitter van de Policy & Regulatory Affairs Committee bij de European Association of Nuclear Medicine (EANM) en voormalig speciaal gezant voor medische isotopen bij het Nederlandse ministerie van

Volksgezondheid – schetste een beeld en legde de voordelen van nucleaire geneeskunde uit, waaronder het bieden van meer gepersonaliseerde geneeskunde en de enorme kansen voor expansieve groei - wanneer we de uitdagingen op het gebied van wetgeving, regelgeving en financiering overwinnen om gedurfd mondiaal leiderschap te tonen. Radioligandtherapieën vormen een belangrijke nieuwe innovatieve pijler in de oplossing voor kankerzorg, naast de pijlers van immuuntherapieën, cel- en genterapieën en traditionele chemotherapieën. Geregistreerde radioligandtherapieën zullen ook buiten de kankertherapieën een belangrijke rol spelen. Het is van belang dat deze geregistreerde radioligandtherapieën beschikbaar komen voor alle patiënten in Europa.

Dirk Wyndaele – patiëntenvertegenwoordiger en overlevende van prostaatkanker – vertelde het publiek over zijn eigen verhaal, maar ging ook dieper in op de voordelen van radionuclidetherapieën in vergelijking met traditionele kankerbehandelingen zoals chemotherapie. Met radionuclidetherapieën ondervinden patiënten minder en mildere bijwerkingen en hebben daardoor tijdens en na de behandeling een hogere levenskwaliteit.

Prof. Peter Luijten – Interim-CEO van NRG PALLAS, dat bestraalde materialen voor medisch gebruik

levert – liet ons zien wat er op het gebied van nucleaire geneeskunde te verwachten valt wanneer we het ecosysteem hervormen en duidelijk beleid voeren op het gebied van vergoedingen. We zien nu nog maar het topje van de ijsberg, maar dankzij sterke publiek-private partnerschappen en het behoud van onze concurrentiepositie zullen we binnenkort nieuwe toepassingen voor andere vormen van kanker zien.

Domenico Rossetti di Valdalbero – adjunct-hoofd van de Europese Commissie Onderzoek en Innovatie (Euratom, Horizon) – legde de deelnemers het belang uit van nucleaire geneeskunde op Europees niveau, evenals de huidige financiering en mechanismen en de waarschijnlijke ontwikkelingen voor het komende jaar.

Na de presentaties vond er een levendig debat plaats, met vragen uit het publiek die aanleiding gaven tot interessante discussies tussen de panelleden en andere aanwezigen. De panelleden begonnen met een vraag over de belemmeringen voor samenwerking in het ecosysteem en stelden dat het systeem zelf moet worden herzien, zodat iedereen zijn rechtmatige deel van de koek kan krijgen. Alle actoren in het systeem – de academische wereld, de industrie, de overheid – zien hindernissen in het proces om behandelingen en geneesmiddelen beschikbaar te maken voor patiënten en worden

NIEUW!



Register Proefschriften Nucleaire Geneeskunde

Een nieuw online overzicht van promoties in de nucleaire geneeskunde en aanverwante disciplines.

Met het Register Proefschriften bouwt het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde aan één centrale plek voor proefschriften binnen het vakgebied. Daarmee ontstaat een waardevolle bron voor onderzoekers, klinici, studenten en beleidsmakers.

U krijgt:

- **Zichtbaarheid:** Promoties krijgen een duurzame en goed vindbare plek.
- **Kennisdeling:** Onderzoek wordt makkelijker toegankelijk voor het werkveld.
- **Overzicht** Nieuwe generaties zien hoe het specialisme zich ontwikkelt.

Ook uw proefschrift opnemen?

Promovendi en betrokken professionals kunnen hun proefschrift eenvoudig indienen via het online formulier op tvng.nl. Daarvoor worden onder meer gevraagd: naam, titel, persoonlijke foto, datum van promotie, universiteit, promotoren, een inleidende tekst van maximaal 300 woorden en het volledig proefschrift als pdf.

Ga naar:

tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/proefschriften

daardoor geconfronteerd met een ongelijk speelveld, onder meer op het gebied van vergoedingen.

De panelleden stelden vragen over hoe gezorgd kan worden voor meer vertrouwen in het systeem en over de rol van Europa als wereldleider, en schetsten hoe gezondheidszorg, ondanks dat het een bevoegdheid van de lidstaten is, nog steeds begeleiding en aandacht van de EU nodig heeft. Na een levendige discussie met het publiek werden verschillende standpunten gepresenteerd over de rol van nationale regeringen en internationale mechanismen met betrekking tot het diversifiëren van financiering en het verwerven van steun, waardoor Europa strategisch autonoom zou kunnen blijven. Een belangrijk punt was de steun die wordt geboden nadat potentiële geneesmiddelen de 'vallei des doods' van klinische proeven zijn gepasseerd, waarbij ze nog steeds steun nodig hebben om op de markt te komen en, belangrijker nog, bij de patiënten terecht te komen.

Tijdens de presentaties en het panelgesprek schetsten de experts hoe er een 'lawine' op komst is op het gebied van nieuwe therapeutische en diagnostische producten. Om hier optimaal van te kunnen profiteren zullen beslissingen moeten worden genomen over welke producten de grootste impact zullen hebben op het leven van patiënten, in het besef dat elke patiënt anders is en dat daarom niet elke behandeling geschikt is. Momenteel zijn er in Europa maar enkele therapeutische radiofarmaca goedgekeurd, maar het potentieel is enorm en zou kunnen worden uitgebreid tot de behandeling van veel meer vormen van kanker, waaronder borstkanker.

Verder hebben meerdere deskundigen aangegeven dat de samenwerking tussen de verschillende instanties die toezicht houden op kernenergie en geneesmiddelen voorheen zeer moeilijk was, waardoor

Nederland minder concurrerend was. Door de wetgevingen op elkaar af te stemmen zou een gelijk speelveld worden gecreëerd voor alle belanghebbenden in de hele waardeketen van nucleaire geneesmiddelen. De toenemende dialoog tussen DG SANTE en DG ENER is veelbelovend en wijst op een verschuiving naar een beleid dat innovatie bevordert.

Een vervolgvraag uit het publiek stimuleerde verdere discussie, waarbij werd vermeld hoe het Australische systeem innovatie bevordert in plaats van belemmert. De panelleden merkten op dat landen als Australië inderdaad het voortouw nemen en beleid en wetgeving ontwikkelen op basis van vertrouwen en niet op basis van onzekerheid. Dankzij hun goed gecoördineerde omgeving kan innovatie zich daar blijven ontwikkelen, kunnen klinische proeven tijdig worden uitgevoerd en kunnen geneesmiddelen terechtkomen bij de patiënten die ze het hardst nodig hebben, terwijl Europa blijft debatteren en verstrikt raakt in zijn eigen systeem. Evenzo mag de harmonisatie van de regelgeving in de EU niet simpelweg terugvallen op het meest restrictieve beleid, maar moet deze worden afgestemd op elk afzonderlijk land, hoewel werd opgemerkt dat dit een enorme dialoog en wijsheid in Brussel zou vereisen.

Wat betreft het verbeteren van de samenwerking tussen overheid, bedrijfsleven en academische wereld (de zogenaamde triple helix), benadrukte het panel unaniem de noodzaak van grotere participatie om de kracht van publiek-private partnerschappen te laten zien, met als uiteindelijk doel het behandelen van patiënten, met name voor patiënten met zeldzame ziekten (waaronder veel kankerpatiënten). Want wanneer het bedrijfsleven en regelgevende instanties met elkaar in conflict

komen, dan zijn het de patiënten die daaronder lijden.

Jeannette Baljeu stelde het panel de vraag hoe we intern in Europa kunnen samenwerken, aangezien het horen van stemmen die in heel Europa met dezelfde problemen te maken hebben, het Nederlandse standpunt natuurlijk ten goede zou komen. Dit leidde tot een aantal interessante bijdragen over nucleaire geneeskunde en kankerorganisaties in heel Europa, met bezorgdheid over de kloof tussen West en Oost en Noord en Zuid in Europa, waardoor patiënten in bijvoorbeeld Bulgarije langer moeten wachten op toegang tot nieuwe behandelingen dan patiënten in westerse landen.

Naast financieringsmechanismen werd door het publiek ook gewezen op de noodzaak om de levensduur van het vakgebied zelf te bevorderen. De panelleden waren het eens over het belang van het aantrekken van talent voor het vakgebied, aangezien de sector zonder nieuwe artsen en verpleegkundigen, behandelingsfaciliteiten, efficiëntere regelgeving voor veilig transport, enzovoorts, tot stilstand zou komen. Het presenteren van nucleaire geneeskunde als een goede en haalbare carrièrekeuze, niet alleen aan studenten universiteit en HBO maar ook aan middelbare scholieren, kwam dan ook naar voren als een belangrijke boodschap tijdens dit onderdeel. Een van de toekomstplannen van de Europese Commissie Onderzoek en Innovatie is verdubbeling van de Horizon-financiering voor onderzoek en hopelijk komt er ook een verhoging van het Euratom-budget, maar er blijven vragen bestaan over de hindernissen om dit onderzoek van het laboratorium naar de patiënt te brengen. De panelleden stelden dan ook dat we open moeten staan voor alternatieve en creatieve financieringsmechanismen, waaronder andere EU-fondsen, de farmaceutische sector of investeerders, en dat we

deze moeten onderzoeken. Op 16 december publiceerde de EU het eerste deel van haar Biotech Act, die meer duidelijkheid zal brengen in de sector, onder meer op het gebied van klinische proeven.

Edwin Hecker, moderator van het panelgesprek, vatte samen dat er enorme perspectieven zijn voor de nucleaire geneeskunde en dat, in combinatie met een krachtige oproep tot gelijke toegang voor patiënten in heel Europa, de lawine aan ontwikkelingen de gezondheidszorg zou kunnen transformeren en de

positie van Nederland als wereldleider zou kunnen versterken. Maar het vereist een sterke inzet van nationale en internationale overheden om een pool van getalenteerde en opgeleide professionals te creëren, creatievere en specifiekere financieringsmodellen te ontwikkelen, en regelgeving te verbeteren die innovatie en klinische proeven stimuleert in plaats van belemmert. Het systeem zelf moet op elk niveau worden geactualiseerd om plaats te maken voor een nieuw tijdperk van gezondheidszorg en innovatie. ♦

HTA in de nucleaire geneeskunde: 'De coach van de winnende estafetteploeg'

Interview met Sietse van Mossel en Bente Schippers

Tijdens een estafeteloop is het belangrijk dat de juiste loper, op het juiste moment, op de juiste plek, het estafettestokje krijgt van zijn voorganger. Ook het innovatieproces binnen de nucleaire geneeskunde kan worden gezien als een estafeteloop. Volop nieuwe tracers en scanners, de ontwikkeling van een breed scala aan AI-tools en de opkomst van therapeutische radiofarmaca. De estafette aan innovaties lijkt onbegrensd. Dat betekent echter niet dat we ook beschikken over een onbeperkt budget of middelen om al deze innovaties daadwerkelijk te implementeren. De vraag is dus niet óf we innoveren, maar welke innovatie wanneer het stokje krijgt. Juist daar kan *Health Technology Assessment* (HTA) een belangrijke rol spelen.

Laten we HTA zien als de ondersteunende coach van de winnende estafetteploeg in plaats van als scheidsrechter die vergoeding van innovaties reguleert. De coach van de winnende ploeg brengt risico's in kaart, bepaalt het tempo en de richting, en toetst de haalbaarheid zodat estafettelopers weten hoe ze patiëntuitkomsten kunnen maximaliseren met beperkt budget en schaarse middelen. Het doel: winnen! Door samen te werken snel en verantwoord naar de finishlijn en daarmee de meest waardevolle innovaties naar de patiënt brengen.

Coach HTA ter ondersteuning van de estafettelopers

Coach HTA kan de estafettelopers ondersteunen om snel en verantwoord bij de finishlijn, patiëntenzorg, te komen. Met een multidisciplinair

proces, waarbij expliciete methoden worden gebruikt, wordt de waarde van de innovatie op verschillende momenten in het innovatieproces bepaald. Die waarde gaat niet primair over bekostiging of financiering, maar over *value for money* en doelmatige inzet van schaarse middelen. Hoewel HTA vaak wordt geassocieerd met beslissingen over het al dan niet vergoeden van nieuwe technologieën, reikt de toepassing veel verder. Gedurende de gehele *R&D-pipeline* kan HTA besluitvorming informeren: van keuzes in het ontwerp van (pre) klinisch onderzoek tot beslissingen over de de-implementatie van bestaande technologieën.

Value for money: aan welke innovatie geven we het stokje door?

Net zoals in andere zorgdomeinen draait het in de nucleaire geneeskunde mede om de vraag in hoeverre innovaties kunnen bijdragen aan betere patiëntuitkomsten, en of dat gebeurt tegen acceptabele kosten en met verantwoord gebruik van schaarse middelen. We weten immers dat elke euro maar één keer kan worden uitgegeven. De kernvraag is dan ook: aan welke innovatie geven we het stokje door? De extra kosten van zorginnovaties overstijgen structureel wat het zorgbudget kan dragen. Hoewel veel innovaties klinische voordelen bieden, zijn ze doorgaans ook duurder, vragen ze om extra capaciteit en om beschikbaarheid van schaarse middelen. Het is dus belangrijk om geïnformeerde keuzes te maken over welke innovaties de meeste waarde toevoegen.

De estafetterace: een goede voorbereiding vergroot de kans op winnen

Voor het Europese nucleaire geneeskunde werkveld hebben we recent beschreven hoe (coach) HTA zich heeft ontwikkeld in de periode 2000 tot 2025 (1). Waar HTA zich binnen de nucleaire geneeskunde in zijn beginjaren vooral heeft gefocust op het beperken van de kosten, is er een omslagpunt gekomen rond 2010: middelen moeten doelmatig worden ingezet en kosten mogen toenemen mits uitkomsten verbeteren. Daarnaast komt er steeds meer aandacht voor vroege HTA. Met vroege HTA wordt al gedurende het innovatieproces gekeken naar de (potentiële) waarde van de innovatie. Op die manier kan, waar nodig, worden bijgestuurd om een zo groot mogelijke impact te realiseren. Coach zijn is bovendien een functie die leunt op ervaring: hoe meer kennis we halen uit het verleden hoe groter de kans is dat we straks gaan winnen. Datzelfde geldt ook voor HTA. Hoe verder we HTA ontwikkelen binnen ons werkveld, hoe beter de ondersteunende coaching en hoe groter de kans dat waardevolle innovaties de patiënt bereiken. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen HTA voor diagnostiek en therapie.

Ronde 1: Diagnostiek

Sietse heeft tijdens zijn promotietraject HTA-onderzoek gedaan naar de nucleaire diagnostiek. Binnen de nucleaire diagnostiek zijn gerandomiseerde studies schaars. Randomisatie voor diagnostiek blijkt om allerlei redenen vaak een



Sietse geeft het estafettestokje door aan Bente, maar het hele werkveld rent op hoog tempo mee naar de finishlijn: betere patiëntenzorg.

onaantrekkelijke studieopzet. Om toch kosten, middelen en effecten eerlijk te kunnen vergelijken, bieden modelmatige analyses een waardevol alternatief. Modelmatige analyses combineren informatie uit zorgregistraties, niet-gerandomiseerde studies, meta-analyses en *expert opinion*. Ook maken modellen het mogelijk om langetermijneffecten inzichtelijk te maken via extrapolatie van data. Een belangrijk voordeel van modellen is hun flexibiliteit. Verschillende scenario's kunnen doorgerekend worden, juist wanneer er sprake is van onzekerheid in het onderliggende bewijs. Om een voorbeeld te noemen. Vooraf chirurgie van de bijnier(en) bij patiënten met primaire hyperparathyroïdie wordt normaliter een echografie, MIBI SPECT/CT en indien nodig een choline PET/CT gemaakt om de pathologische klier(en) te vinden. Met een model hebben we doorgerekend welke voordelen (of nadelen) het zou opleveren als we de choline PET/CT direct maken zonder gebruik te

maken van de andere scanners (2). Dit kan meerdere voordelen opleveren: minder ziekenhuisbezoeken, geen wachttijden tussen scanprocedures en minder straling voor patiënten. In totaal hebben we 28 verschillende scenario's doorgerekend. Choline PET/CT was niet duurder dan andere imaging strategieën, chirurgie kan minimaal invasief uitgevoerd worden, en middelenverdeling (SPECT/CT, PET/CT, echografie) kan per ziekenhuis substantieel anders ingedeeld worden afhankelijk van de aanwezige scanners en schaarste van deze scanners.

Een HTA onderzoek levert veelal geen enkelvoudige schatting van een gezondheidswinst, kosten of capaciteitstekort, maar juist een bandbreedte (vaak voor verschillende relevante scenario's). Die bandbreedte maakt expliciet hoe onzeker onze schattingen zijn. Onzekerheid wordt vaak gezien als een zwakte, maar vormt in feite een van de meest onderschatte krachten in onze gezondheidszorg. Gevoeligheidsanalyses spelen hierbij een cruciale rol om de impact van

onzekerheid inzichtelijk te maken. Het is vervolgens een beleidsmatige afweging hoeveel onzekerheid acceptabel is en wat we bereid zijn te betalen voor betere patiëntuitkomsten of extra capaciteit.

Die onzekerheid neemt overigens snel toe bij kleine patiëntgroepen en bij innovaties die verder in de toekomst liggen. Dat betekent echter niet dat dit soort onderzoek achterwege moet blijven, of dat innovaties niet geïmplementeerd zouden moeten worden omdat traditionele significantieniveaus niet worden gehaald. Je moet de mogelijke impact van je onzekerheid alleen wel inzichtelijk maken.

Ronde 2: Therapie

Bente gaat tijdens haar promotietraject onderzoek doen naar vroege HTA voor therapeutische radiofarmaca. Het klinisch potentieel van therapeutische radiofarmaca, in combinatie met recente marktgoedkeuring van Lutathera® en Pluvicto®, heeft geleid tot een groeiende belangstelling voor therapeutische radiofarmaca. Zowel binnen academische centra als bij farmaceutische bedrijven wordt intensief onderzoek gedaan naar nieuwe radiofarmaca. Die toename in onderzoek roept echter ook nieuwe vragen op. Welke middelen zijn het meest kansrijk? Op welk moment in het behandeltraject kunnen zij de meeste waarde toevoegen? En hoe kunnen we nieuwe (pre)klinische studies het beste opzetten? Hoewel HTA tot nu toe met name is toegepast om vergoedingsbeslissingen te informeren, kunnen methoden uit de vroege HTA ook zeer behulpzaam zijn om antwoorden te vinden op dit soort vragen. Een van de problemen waar ons veld op dit moment tegenaan loopt is de achterblijvende vergoeding van nieuwe therapeutische radiofarmaca. De kosten van therapie zijn hoog, en de opbrengst is vooralsnog beperkt. Met vroege HTA willen we kijken wat ervoor

nodig is om nieuwe therapieën wél bij de patiënt te krijgen. Betere selectie vooraf? Een andere (specifiekere) doelgroep? Een andere plek in het behandeltraject? Met methoden uit de vroege HTA kunnen we verschillende opties modelleren om zo de meest kansrijke strategieën te vinden. Onze eerste stap is om een model te ontwikkelen om te onderzoeken of en hoe Lu-177 PSMA op een kosteneffectieve manier ingezet kan worden in vroegere behandelfases bij patiënten met prostaatkanker. De geschiedenis leert ons dat marktgoedkeuring alleen geen garantie is voor succes. Radio-immunotherapie met Zevalin® en Bexxar® vormde een veelbelovende behandeloptie voor patiënten met lymfomen met een goede effectiviteit en beperkte toxiciteit. Toch bleken praktische knelpunten, zoals productieproblemen, concurrentie van niet-radioactieve alternatieven en hoge kosten, bepalend voor het succes (3). Beide therapieën werden uiteindelijk van de markt gehaald. Ook hier zien we een rol voor vroege HTA. Door tijdens het ontwikkelproces verschillende stakeholders te betrekken, en na te denken over kosten, organisatorische gevolgen en potentiële knelpunten, kan vroegtijdig worden bijgestuurd. Op die manier vergroten we de kans dat nieuwe therapieën ook daadwerkelijk hun weg vinden naar de patiëntenzorg.

Ronde 3: Ook de auteurs van dit artikel geven het estafettestokje graag door

Sietse heeft inmiddels zijn promotietraject afgerond en verdedigt zijn proefschrift *'Health economic modelling in nuclear medicine: setting innovation priorities or boundaries'* op 2 juli 2026 aan de Universiteit Twente. Zijn PhD-project was een samenwerking onder supervisie van Lioe-Fee de Geus-Oei (LUMC/UTwente), Erik Koffijberg, Sopany Saing (beiden UTwente) en Dennis

Vriens (Radboudumc). Een belangrijke boodschap van zijn proefschrift is dat hoewel de nucleaire geneeskunde nu al van grote waarde is voor veel patiënten, een deel van het potentieel nog onbenut blijft. Dit is met name zo voor patiëntgroepen die weinig alternatieven hebben binnen de huidige zorg. Hierover dus meer op 2 juli aanstaande. U bent uitgenodigd om mee te luisteren en daarna een drankje mee te drinken.

Voor de komende jaren wordt het estafettestokje doorgegeven aan Bente. Zij zal zich in haar promotieonderzoek aan de Radboud Universiteit richten op vroege HTA voor therapeutische radiofarmaca onder supervisie van Sandra Heskamp, Janneke Grutters en Dennis Vriens (Radboudumc). Door specifieke casussen te onderzoeken, zoals de waarde van het vroeg inzetten van Lu-177 PSMA bij patiënten met prostaatkanker, wil zij inzicht krijgen in de mogelijke voordelen van vroege HTA voor ons werkveld van de therapeutische nucleaire geneeskunde. Uiteindelijk hoopt zij daarmee inzicht te creëren in de rol die vroege HTA kan spelen in het innovatieproces voor therapeutische radiofarmaca. Door vroege HTA verder te ontwikkelen binnen ons werkveld kunnen we uiteindelijk de meeste impact maken met innovaties.

Ronde 4: Het hele werkveld?

Daarmee is de estafette overigens nog lang niet ten einde. Integendeel, het stokje ligt klaar om verder te worden gedragen door het werkveld. Het vakgebied staat namelijk voor de belangrijke opgave om het potentieel van alle innovaties die eraan komen te vertalen naar effectieve en toekomstbestendige toepassingen in de klinische praktijk. De tijd is rijp voor HTA om hier een waardevolle rol in te spelen. Vanuit het Nederlandse werkveld zijn er meerdere initiatieven om innovaties in ons werkveld van

de grond te krijgen, denk aan de *Roadmap 2035* van het ministerie van VWS en de verschillende projecten van *DECISIVE* en *NUCMED-NL*. Ook vanuit de *EANM* is er een *HTA Regulations Project Group* opgetuigd om goed voorbereid te zijn op de nieuwe Europese HTA regelgeving.

Laten we er dus niet omheen draaien: HTA is een *'unavoidable fact of life'* voor ons werkveld (1). HTA biedt niet alleen handvatten om ontwikkeling en implementatie van nieuwe technologieën te begeleiden, maar helpt ook om doordachte en toekomstbestendige beslissingen te nemen. Daarnaast faciliteert HTA de dialoog tussen verschillende stakeholders. Juist deze gedeelde dialoog is essentieel om innovaties op een maatschappelijk verantwoorde manier vorm te geven. Door gezamenlijk op te trekken kunnen we ervoor zorgen dat innovaties niet alleen veelbelovend zijn, maar ook daadwerkelijk de grootst mogelijke impact hebben voor de patiënt. ♦

Referenties

1. van Mossel S, Vriens D, Barnes A, et al. Model-based cost-effectiveness studies in nuclear medicine: an unavoidable fact of life. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;53:24-9 (<https://doi.org/10.1007/s00259-025-07473-y>)
2. van Mossel S, Saing S, Appelman-Dijkstra N, et al. Cost-effectiveness of one-stop-shop [18F]Fluorocholine PET/CT to localise parathyroid adenomas in patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:3585-95 (<https://doi.org/10.1007/s00259-024-06771-1>)
3. Lavalaye J. Terugkijken om vooruit te kijken - Van Zevalin naar PSMA therapie, in 7 stappen om de valkuilen heen. *Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde*. 2022;44(2):2908

Rapport ontwikkelstrategie van FAPI-gebaseerde diagnostiek en therapie binnen de nucleaire geneeskunde

Een HTA-perspectief in het kader van de EU HTA-verordening (EU 2021/2282) en het 2026 HTACG-werkprogramma

D. Wyndaele, MD, UOMO

Doel en reikwijdte van het rapport

De introductie van fibroblast activatie proteïne (FAP) als doelwit voor zowel diagnostiek (FAPI-PET) als therapie (FAPI radioliganden) markeert een belangrijke innovatie binnen de nucleaire geneeskunde. FAPI tracers bieden een pan-tumor benadering, gericht op het tumorstroma, en worden wereldwijd onderzocht in uiteenlopende oncologische indicaties. De snelle ontwikkeling van deze technologieën vraagt om een strategische ontwikkelroute die niet alleen wetenschappelijk en

klinisch robuust is, maar ook aansluit bij de eisen van *Health Technology Assessment* (HTA) zoals die vanaf 2025 in Europa worden geharmoniseerd onder de EU HTA-verordening (EU 2021/2282) en het werkprogramma van de HTA Coordination Group (HTACG) voor 2026.

Dit rapport analyseert de ontwikkelstrategie voor FAPI-gebaseerde diagnostiek en therapie vanuit het HTA-perspectief, met bijzondere aandacht voor de implicaties van de EU HTA-verordening, de eisen van gezamenlijke klinische beoordelingen

(Joint Clinical Assessments, JCA), relevante eindpunten, positionering in het zorgpad, en vergelijking met standaardzorg. Tevens worden uitdagingen besproken zoals de pan-tumor benadering, heterogene FAP-expressie, en de noodzaak van beslissingsimpact. Het rapport sluit af met aanbevelingen voor een gefaseerde, HTA-conforme ontwikkelstrategie voor FAPI producten in Europa.

Tabel 1 biedt een overzicht van de belangrijkste HTA eisen per ontwikkelfase voor zowel

Tabel 1. HTA-vereisten per ontwikkelfase en per indicatie, en focuspunten.

ontwikkelfase	HTA eisen		HTA focuspunten
	diagnostische FAPI-PET	therapeutische FAPI radioliganden	
exploratie/ proof-of-concept	diagnostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit), veiligheid, biodistributie, eerste klinische impact	veiligheid, biodistributie, dosimetrie, eerste signalen van effectiviteit	proof-of-concept, patiëntselectie
vergelijkende studies	prospectieve, multicenter studies, vergelijking met standaardzorg (FDG, PSMA, FES, CT/MRI), relevante eindpunten (stadiëring, behandelplan)	prospectieve studies, vergelijking met standaardzorg, objectieve respons, PFS, OS, PRO's	klinische impact, beslissingsimpact
implementatie/ beslissingsimpact	aantoonbare verandering in behandelbeslissing, downstream uitkomsten, linked evidence	impact op overleving, kwaliteit van leven, kosten, linked evidence	kosteneffectiviteit, zorgpadintegratie
RWE/ post-marketing	registries, observationele studies, monitoring van gebruik en uitkomsten	registries, monitoring van effectiviteit, veiligheid, lange termijn uitkomsten	langetermijn effectiviteit, veiligheid, gebruik

diagnostische als therapeutische FAPI producten. Per indicatie kunnen aanvullende eisen gelden, afhankelijk van de prevalentie van FAP-expressie, de beschikbaarheid van comparators en de mate van onvervulde behoeften.

De ontwikkeling en implementatie van FAPI-gebaseerde diagnostiek en therapie binnen de nucleaire geneeskunde biedt grote kansen voor gepersonaliseerde oncologische zorg. De pan-tumor benadering, gecombineerd met de hoge sensitiviteit en specificiteit van FAPI-PET en het theranostische potentieel van FAPI radioliganden, maakt deze technologieën tot veelbelovende innovaties. Tegelijkertijd brengen ze aanzienlijke uitdagingen met zich mee op het gebied van evidence generatie, patiëntselectie, HTA beoordeling en implementatie.

Een gefaseerde HTA-conforme ontwikkelstrategie, met vroege en iteratieve betrokkenheid van HTA instanties, inzet van alternatieve vormen van bewijs, en nauwe samenwerking tussen alle stakeholders, is essentieel om de potentie van FAPI producten te realiseren. Lessen uit vergelijkbare

pan-tumor trajecten onderstrepen het belang van flexibiliteit, transparantie en continue evidence generation, zowel pre- als post-marketing. Door deze strategie te volgen, kunnen FAPI-producten op een verantwoorde en efficiënte manier worden geïntroduceerd in de Europese zorgpraktijk, met maximale impact voor patiënten en het zorgsysteem.

Belangrijke stakeholders en key opinion leaders in Europa en Nederland

Europese stakeholders

- HTA Coordination Group (HTACG)
- European Medicines Agency (EMA)
- EUnetHTA/EUnetHTA21
- Europese patiëntenorganisaties (bijv. EURORDIS)
- grote academische centra
 - o DFKZ Heidelberg
 - o Gustave Roussy
 - o UCL
 - o Newcastle University
- industriepartners
 - o GE HealthCare
 - o SOFIE Theranostics
 - o Novartis
 - o Yantai LNC Biotechnology

Nederlandse stakeholders

- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)
- Zorginstituut Nederland (ZIN)
- UMC's en STZ-ziekenhuizen
- cyclotroncentra (Cyclotron Noordwest, Erasmus MC, UMCG)
- KWF Kankerbestrijding
- FAST, Oncode Institute, Health Holland

Belangrijkste aanbevelingen

- start vroegtijdig met HTA-consultatie en betrek alle relevante stakeholders;
- ontwikkel een gefaseerde evidence-generatiestrategie, afgestemd op de eisen van de JCA en nationale HTA;
- accepteer alternatieve vormen van bewijs en maak gebruik van RWE, vooral bij pan-tumor indicaties;
- harmoniseer PICO's en comparators waar mogelijk om duplicatie te voorkomen;
- implementeer FAPI-producten systematisch in zorgpaden en monitor de impact via registries en post-marketing studies. ♦

De EANM lanceert twee nieuwe tijdschriften

Prof. R. Slart, MD, PhD

De European Association of Nuclear Medicine (EANM) heeft twee nieuwe, onafhankelijke open-access tijdschriften gelanceerd, speciaal bedoeld om nucleaire geneeskunde en aanverwante vakgebieden zowel klinisch en wetenschappelijk verder te brengen. Daarbij is gekozen voor een nieuwe uitgever die graag dit traject met de EANM wil aangaan: Elsevier. Deze stap vergroot de onafhankelijkheid en geeft de EANM aanzienlijk meer zeggenschap en sturing in vergelijking met de oude EJNMMI-structuur.

Tijdens het EANM congres in Barcelona was veel aandacht voor de twee nieuwe tijdschriften, onder meer bij de opening op zaterdag en tijdens de speed-dating sessies *Propose your new paper* in de EANM Village.

Wat kun je verwachten?

Het hoofdtijdschrift: EANM Journal
Hoofdredacteur: prof. Arturo Chiti, Milaan

Dit wordt het moederblad voor alle EANM-publicaties. Het richt zich op belangrijk en vernieuwend onderzoek, met zowel diagnostische als therapeutische toepassingen van radiofarmaca in grotere klinische studies. Denk aan diepgaand wetenschappelijk werk dat wereldwijd echt het verschil kan maken. Daarnaast publiceert de *EANM Journal* de grotere internationale richtlijnen voor de nucleaire geneeskunde, vaak in samenwerking met andere internationale verenigingen.

Het brede platform: EANM Innovation

Hoofdredacteur: prof. Riemer Slart, Groningen

Dit tijdschrift is er voor de hele nucleaire geneeskunde gemeenschap, inclusief translationeel onderzoek en aanverwante disciplines. Het biedt ruimte aan uiteenlopende bijdragen van onderzoekers, klinici en andere experts. *EANM Innovation* publiceert niet alleen kleinere richtlijnen (zoals de praktische richtlijnen in ons vakgebied), maar ook expert opinions, future perspectives en consensus papers.

Doel: kennis delen, ideeën uitwisselen en wetenschappelijk samenwerking stimuleren.

De publicaties in de twee EANM journals zijn dit jaar kosteloos. We hopen dan ook op veel nieuwe inzendingen van wetenschappelijk werk en een snelle groei richting een impact factor. Daarna zullen de publicatiekosten laag gehouden worden dankzij ondersteuning vanuit de EANM.

The EANM journals zijn online te vinden via: <https://eanm.org/publications/eanm-journals/> ♦



EANM Website Journals.





Associate editors board journals.



Editorial boards EANM journals.



Presentatie (eenmalig) gedrukte exemplaren op de EANM Village: The EANM Journal & EANM Innovation.



Editors & manager EANM journals.

Theranostiek en dosimetrie

Wetenschappelijke najaarsvergadering van de NVNG



De drukbezochte wetenschappelijke vergadering van de Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde stond in het teken van theranostiek en dosimetrie, twee snel ontwikkelende pijlers binnen de moderne nucleaire geneeskunde. Ook deze keer werd de bijeenkomst in het Postillion hotel te Bunnik gehouden. De grote opkomst onderstreepte het toenemende klinische en wetenschappelijke belang van deze thema's.

Tijdens de bijeenkomst werd uitgebreid ingegaan op de integratie van diagnostiek en therapie binnen theranostische concepten, met bijzondere aandacht voor radionuclidetherapie bij oncologische aandoeningen zoals prostaatkanker en neuro-endocriene tumoren. Sprekers benadrukten hoe gepersonaliseerde theranostiek bijdraagt aan effectievere behandelingen en betere patiëntuitkomsten.

Een centraal onderwerp was dosimetrie, waarbij zowel technische

als klinische aspecten aan bod kwamen. Er werd gediscussieerd over methoden voor patiëntspecifieke dosisbepaling, de rol van beeldvorming (zoals SPECT/CT en PET/CT) en de noodzaak van standaardisatie binnen de klinische praktijk. Verschillende presentaties lieten zien dat nauwkeurige dosimetrie essentieel is om therapieën te optimaliseren en toxiciteit te beperken.

Daarnaast kwamen regelgeving, implementatie in de kliniek en multidisciplinaire samenwerking aan bod. Sprekers gaven aan dat verdere scholing, harmonisatie van protocollen en samenwerking tussen artsen, klinisch fysici en radiochemici cruciaal zijn voor een succesvolle toepassing van theranostiek.

De vergadering werd afgesloten met een vooruitblik op toekomstige ontwikkelingen, waaronder nieuwe radiofarmaca, automatisering van dosimetrische berekeningen en de toenemende rol van kunstmatige

intelligentie. De algemene conclusie was dat theranostiek en dosimetrie zich snel ontwikkelen en een steeds centralere plaats innemen binnen de nucleaire geneeskunde.

Voorzitters van de eerste sessie waren Tineke van de Weijer en Dennis Vriens. De bijeenkomst werd geopend met een keynote over de basisbeginselen van radiobiologie en dosimetrie, verzorgd door radiobioloog Julie Nonnekens (Erasmus MC) en klinisch fysicus Sasha Ivashchenko (UMCG). Vanuit hun respectieve expertises legden zij de relatie tussen externe radiotherapie en radionuclidetherapie, en benadrukten zij het belang van radiobiologische inzichten voor een verantwoorde dosisbepaling. Vervolgens ging klinisch fysicus Steffie Peters (Radboudumc) in op de politieke en regelgevende kaders rondom dosimetrie, waarbij zij duidelijk maakte hoe wetgeving en richtlijnen de klinische implementatie van patiëntspecifieke dosimetrie beïnvloeden.

In de sessie over klinische toepassingen, onder voorzitterschap van Anke de Vries en Steffie Peters, kwamen diverse theranostische behandelvormen aan bod. Klinisch fysicus Roel Wierds (MUMC) besprak de praktische toepassing van dosimetrie bij I-131-therapie, terwijl nucleair geneeskundige James Nagarajah (Radboudumc) liet zien hoe theranostiek en dosimetrie worden ingezet bij PSMA-radionuclidetherapie. Aansluitend gaf technisch geneeskundige Linda de Wit-van der Veen (NKI-AvL) een overzicht van dosimetrische benaderingen bij andere vormen van radionuclidetherapie.



CWO NAJAARSCONGRES 2025
SPREKERS

 Sasha Ivashchenko Klinisch Fysicus Erasmus MC	 Julie Nonnekens Radiobioloog Erasmus MC	 Steffie Peters Klinisch Fysicus RadboudUMC
 Roel Wierds Klinisch Fysicus MUMC	 James Nagarajah Nucleair Geneeskundige RadboudUMC	 Linda de Wit-van der Veen Technisch Geneeskundige NKI-AvL
 Lioe-Fee de Geus-Oei Nucleair Geneeskundige LUMC/TU-Delft/U-Twente	 Marcel Stokkel Nucleair Geneeskundige NKI-AvL	
 Arthur Braat Nucleair Geneeskundige UMCU/NKI-AvL	 Dennis Vriens Nucleair Geneeskundige RadboudUMC	

Interne Radiatie Therapie (SIRT), met aandacht voor behandelplanning en uitkomstoptimalisatie. De vergadering werd afgesloten met een beschouwing door nucleair geneeskundige Dennis Vriens (Radboudumc). In deze afsluitende presentatie werd op kritische wijze stilgestaan bij de toegevoegde waarde van dosimetrie, maar ook bij de praktische beperkingen, tijdsinvestering en klinische haalbaarheid.

In de middagsessie waren er vier voordrachten van wetenschappelijke inzendingen.

De algemene conclusie van de vergadering was dat theranostiek en dosimetrie onmisbare bouwstenen zijn van gepersonaliseerde nucleaire geneeskunde, maar dat verdere standaardisatie, scholing en multidisciplinaire samenwerking essentieel blijven voor brede klinische implementatie.

Vrije inzendingen wetenschappelijke voordrachten in de middagsessie

In de middagsessie werden vier wetenschappelijke voordrachten gepresenteerd, waarin actuele onderzoeksresultaten op het gebied van theranostiek, dosimetrie en beeldvorming centraal stonden.

In de presentatie *Dosimetry LuPSMA I&T* besprak Jessie Jaspers (Meander MC) de dosimetrische evaluatie van LuPSMA I&T-therapie, met aandacht voor dosisverdeling, meetmethoden en klinische implicaties.

Mara Veenstra (Erasmus MC) presenteerde het abstract *[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 versus [¹⁸F]FDG PET/CT in HPB-kankers*, waarin de diagnostische meerwaarde en verschillen tussen beide tracers bij hepatopancreatobiliaire maligniteiten werden onderzocht.

In de voordracht *LuPSMA exposure and neutrophil dynamics* liet Debra van Asten (NKI-AvL) zien hoe

Aan het einde van de ochtend werd de Woldring prijs uitgereikt aan Pascal Mossel voor haar proefschrift *F-18MC225 and PET: in vivo measurements of the P-glycoprotein function at the human blood-brain barrier*. Een samenvatting van dit proefschrift is reeds gepubliceerd in nummer 2025(3) van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. Na de pauze volgde een keynote over uitdagingen en kansen in

de theranostiek, waarin nucleair geneeskundige Marcel Stokkel (NKI-AvL) reflecteerde op de balans tussen innovatie, klinische meerwaarde en praktische haalbaarheid. Hij benadrukte dat grondige klinische kennis bij de huidige opleiding onontbeerlijk is voor goede theranostiek. Daarna belichtte nucleair geneeskundige Arthur Braat (UMCU/NKI-AvL) de specifieke dosimetrische aspecten van Selectieve

blootstelling aan LuPSMA-therapie samenhangt met veranderingen in neutrofielen, wat relevante inzichten biedt in therapiegerelateerde hematologische effecten.

Tot slot ging Remco Poelarends (Isala) in op *Reconstruction SUV variability PSMA*, waarbij de invloed van reconstructieparameters op SUV-variabiliteit bij PSMA-PET werd geanalyseerd, met implicaties voor zowel diagnostiek als dosimetrie.



Pascalle Mossel



Uitreiking Woldring prijs



Sprekers van de vrije inzendingen van wetenschappelijke voordrachten. Van links naar rechts: Jessie Jaspers, Remco Poelarends, Mara Veenstra en Debra van Asten.

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

Dosimetry method simplification for [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T treatment of castration-resistant prostate cancer

J. Jaspers, MBB; A.M. van den Berk, MBB; J.P. Esser, MD; F. Intema, MD, PhD; P. van Horsen, PhD

Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort

Background

The kidneys are one of the organs at risk for absorbing high dose in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T treatment of castration-resistant prostate cancer. Dosimetry can be used to assess the absorbed dose. However, this is resource intensive and demanding for both patients and the nuclear medicine department, requiring dedicated SPECT/CT scans and manual image processing. The current dosimetry protocol at the Meander Medical Centre consists of a single time-point SPECT/CT at 24h, for each treatment cycle. This study evaluates simplified sampling strategies, in which imaging is only performed at key treatment cycles, estimating the dose for all other cycles while keeping absorbed kidney dose uncertainty within acceptable limits.

Method

Dosimetric data from 63 patients were analysed. First, inter-patient variability in absorbed kidney dose across treatment cycles was assessed. Second, longitudinal dose trends were evaluated in a subset of 20 patients who underwent at least four consecutive treatment cycles, each followed by SPECT/CT imaging at 24 hours. Finally, two simplified dosimetry methods (SM) were tested: SM1, excluding cycles 4, 5 and 6 by duplicating cycle 3; and SM2, similar

to SM1 but also replacing cycle 2 with the mean of cycles 1 and 3. These simplified methods were compared with the reference protocol using Bland-Altman analysis.

Results

The mean absorbed kidney dose is 0.64 ± 0.21 Gy/GBq, with the largest inter-patient variability in cycle 1. Both simplified methods showed good agreement with a bias of 1.56% (SM1) and 0.71% (SM2), with no data-points outside of the limits of agreement (LOA). The width of the LOA was +5.40% to -8.51% for SM1 and +8.56% to -9.99% for SM2. Scatter analysis shows no systematic pattern in any of the SM.

Conclusion

These preliminary results show imaging at cycle 1 remains essential due to the largest range between patients, likely due to tumour sink effects. Imaging reduction limited to cycle 1 and 3 (SM2) appears feasible if the limits of agreement are deemed acceptable, potentially decreasing the imaging burden to only 2 of 6 cycles. Validation in larger cohorts and across different institutional protocols is warranted.

Comparative Diagnostic Accuracy of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 and [¹⁸F]FDG PET/CT in Hepatopancreatobiliary Cancers: A Large Single-Centre Study

M.M.K. Veenstra¹; B. Suneetha²; D.M. de Jong³; S.F. Memon⁴; M.J. Bruno³; D. Nageshwar Reddy⁴; H. Rughwani⁴; M.G.J. Thomeer¹

¹Department of Radiology & Nuclear Medicine, Erasmus MC - University Medical Centre Rotterdam;

²Department of Nuclear Medicine, AIG Hospitals, Hyderabad, India;

³Department of Gastroenterology, Erasmus MC - University Medical

Centre Rotterdam; ⁴Department of Gastroenterology, AIG Hospitals, Hyderabad, India

Background

Accurate detection of hepatopancreatobiliary (HPB) malignancies remains challenging, as conventional imaging often struggles to distinguish between malignant and inflammatory processes. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT has variable performance in this setting, whereas fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET/CT has emerged as a promising alternative. This study compared the diagnostic performance of [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT in patients with suspected HPB malignancies.

Methods

A retrospective analysis was conducted of patients identified from a prospectively maintained institutional registry at AIG Hospitals, Hyderabad, India, who underwent both [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for suspected HPB cancer. Histopathology and/or clinical follow-up served as the reference standard. [¹⁸F]FDG PET/CT results were classified using an SUV_{max} cut-off derived from receiver-operating characteristic (ROC) analysis, whereas [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT classification followed expert clinical interpretation as recorded in the original reports. Diagnostic accuracy metrics were calculated for each tracer and compared using paired statistical methods.

Results

A total of 204 patients were included in this study. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT demonstrated higher sensitivity for HPB malignancies than [¹⁸F]FDG PET/CT (92.9% [95% CI, 0.87-0.96] vs 75.9% [95% CI, 0.68-0.82]; $p < 0.001$), with the most pronounced differences observed in cholangiocarcinoma (92.9% vs 70.2%) and pancreatic

carcinoma (100% vs 79.0%). Overall diagnostic accuracy was 80.0% for FAPI (95% CI, 0.74-0.85) compared with 68.7% for FDG (95% CI, 0.62-0.75; $p < 0.001$). In discordant cases ($n=55$), FAPI-only positivity was more frequent ($n=41$), of which 78.0% were malignant, compared with 57.1% of FDG-only positive cases. A dual-tracer approach improved diagnostic accuracy compared to FDG alone (78.3% [95% CI, 0.72-0.84] vs 68.7% [95% CI, 0.62-0.75]; $p < 0.001$), but not compared to FAPI alone (78.3% [95% CI, 0.72-0.84] vs 80.0% [95% CI, 0.74-0.85]; $p = 0.720$).

Conclusions

[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT outperformed [¹⁸F]FDG PET/CT for the detection of HPB malignancies, particularly in cholangiocarcinoma and pancreatic cancer. Discordant analyses demonstrated that FAPI provided additional true-positive findings, whereas FDG added limited value. These results highlight [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT as a superior diagnostic modality in this patient group and suggest that dual-tracer imaging may not offer advantages beyond FAPI alone.

Quantifying the relationship between [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T exposure and neutrophil dynamics using a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis

D. van Asten^{1,2}; M. Dotinga²; B.J. de Wit-van der Veen²; A.D.R. Huitema^{1,3,4}; H. Huisman-Siebinga^{1,2}

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

³Department of Clinical Pharmacy, University Medical Center Utrecht, Utrecht University; ⁴Department of Pharmacology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht

Rationale

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA is a radioligand therapy that prolongs survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. While well tolerated, some patients experience dose-limiting hematological toxicities, potentially due to considerable variability in bone exposure. This study aimed to quantify the impact of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T exposure in bones and bone metastases on neutrophil levels using a semi-physiological population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model.

Methods

SPECT/CT scans (4h, 24h, 6 days post-treatment) and neutrophil counts (up to 3 months post-treatment) were retrospectively collected from mCRPC patients receiving 1-8 cycles of ~7.4GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T (September 2019-March 2024). Organ (aorta, bones, kidneys, salivary glands) and tumour segmentation was performed semi-automatically using MIM (version 7.3.6) to obtain volumes (L) and mean uptake (MBq/mL) in organs and tumours (≥ 2.5 mL). An existing PK-model (NONMEM 7.5) was optimized with seven compartments representing blood, salivary glands, kidneys, bones, bone metastases, other tumours and a rest compartment. Structural parameters included volume of distribution (V_1), renal excretion (k_{10}) and rate constants (k_{in} , k_{out}) between compartments. A previously developed PD-model was sequentially used to link bone PK (healthy and metastatic tissue) to neutrophil data and included a delayed linear or sigmoidal effect-relationship, resulting in reduced neutrophil proliferation. The model was used for simulations ($n=1000$) to predict clinically relevant neutropenia ($\leq 1.5 \times 10^9/L$) compared to observations.

Results

Data from 139 patients were analysed (average 3.2 cycles). The PK-model

demonstrated good fit and precision (RSEs < 40%). Uptake rates varied between compartments, with relative faster rates for bone metastases and kidneys (0.031 and 0.035h⁻¹) and slower rates for salivary glands, other tumours and healthy bone (0.004, 0.007, 0.018h⁻¹, respectively). High inter-individual variability (IIV) was estimated for uptake in bones, bone metastases and other tumours (51%, 151%, 67%, respectively). A linear PK-PD relationship best captured neutrophil dynamics, with a baseline neutrophil count of $4.2 \times 10^9/L$ (41% IIV). The estimated impact of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T (slope: 0.0006MBq⁻¹) led to a maximum neutrophil proliferation reduction of 15% (median 1.8%). Simulations predicted a median 8.0% of patients (80% prediction-interval: 5.1%-10.9%) would experience clinically relevant neutropenia, aligning with the observed 7.2% ($\leq 1.5 \times 10^9/L$). These results demonstrate the feasibility of predicting individual neutrophil levels.

Conclusions

Our PK-PD model quantified the [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T exposure-neutrophil relationship of mCRPC patients, highlighting substantial variability in bone exposure and feasibility of predicting individual neutrophil levels. These findings suggest that with further optimization the model could help.

Reconstruction-Dependent SUV Variability in Unspecific Bone Uptake: A Risk for Threshold-Based Staging in ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT

R.J. Poelarends^{1,2}; A.G. Tegelaar-Kuiper¹; J.D. Van Dijk¹; B.N. Vendel¹; W. Noordzij²; R.H.J.A. Slart²; J.A. van Dalen³

¹Department of Nuclear Medicine, Isala, Zwolle; ²Department of Nuclear

Medicine and Molecular Imaging,
University Medical Centre Groningen;
³Department of Medical Physics, Isala,
Zwolle

Introduction

Interpreting ¹⁸F-PSMA-1007 PET scans can be challenging due to the occurrence of unspecific bone uptake (UBU), defined as focal PSMA uptake without a clear CT morphological correlate and uncertain clinical significance. Although Standardized Uptake Value (SUV) in PET is commonly used to distinguish physiological uptake from metastases, SUV can be affected by technical factors such as the applied reconstruction algorithm. Our aim was to evaluate the impact of different iterative reconstruction settings on SUV measurements and lesion classification in ¹⁸F-PSMA-1007 PET.

Methods

We retrospectively included 33 patients who underwent ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT (Vereos, Philips) and in whom UBUs were identified by expert nuclear medicine physicians. For each patient, three Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) reconstructions with increasing image noise were performed: an EARL2-compliant reconstruction (3 iterations, 7 subsets, point spread function (PSF) modelling with 6 relaxation steps, 4mm Gaussian post-filter), a high-resolution (HR) reconstruction (3 iterations, 13 subsets, without PSF or filtering) routinely used in our institute, and an ultra-high-resolution (UHR) reconstruction with still diagnostic image quality (4 iterations, 24 subsets, without PSF or filtering). A maximum of three UBUs per patient were identified using the HR-reconstruction. SUVmax and SUVmean were measured using a 50%-isocontour for the UBUs on each of the three reconstructions. Impact on SUV measurements was

assessed using the HR-reconstruction as reference. Reclassification rates between reconstructions were evaluated using three groups: likely benign (SUVmax<7), equivocal (SUVmax 7-11), and likely metastatic (SUVmax>11).

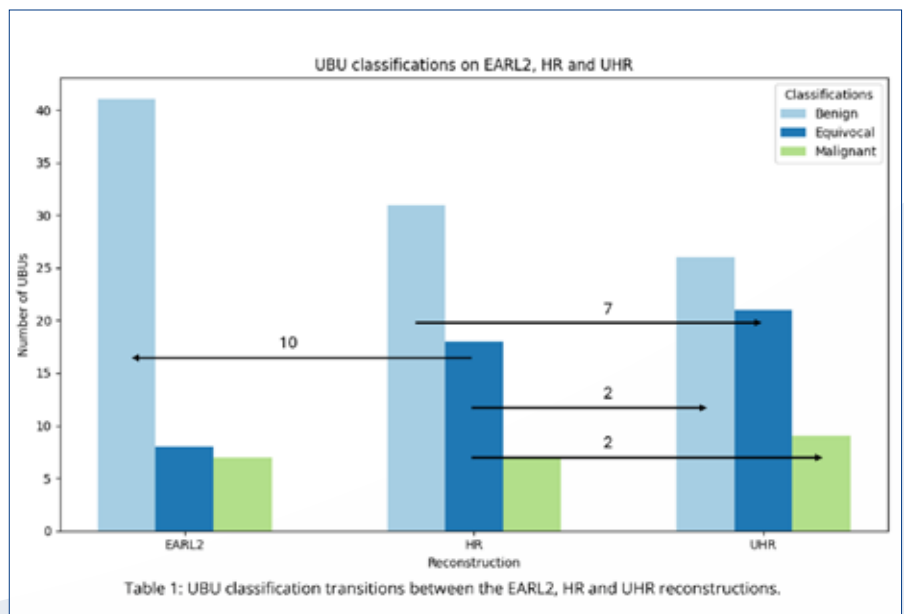
Results

A total of 56 UBUs were identified. Compared to the HR-reconstruction, the EARL2-reconstruction yielded lower SUV: SUVmax decreased by 16% (6.5 vs. 5.5, p<0.001) and SUVmean by 15% (4.1 vs. 3.5, p<0.001). Conversely, the UHR-reconstruction showed higher values compared to HR: SUVmax increased by 8% (7.0 vs. 6.5, p<0.001) and SUVmean by 6% (4.4 vs. 4.1, p<0.001). Compared to HR, 10 of 56 UBUs (18%) were reclassified from equivocal to likely benign when

using EARL2-reconstruction. Using UHR-reconstruction, reclassification occurred in 11 of 56 UBUs (20%) in comparison to HR, including seven from likely benign to equivocal, two from equivocal to likely benign, and two from equivocal to likely malignant (table 1).

Conclusion

In this study, we demonstrated that different OSEM reconstruction settings significantly affect SUVmax and SUVmean of UBUs, leading to reclassification of UBUs when using threshold-based criteria. Consequently, clinicians should use SUV-based thresholds and quantitative PET measurements with caution. Standardization of reconstruction protocols is essential to ensure consistent and reliable quantitative PET interpretation. ♦



Towards clinical implementation of quantitative PET and SPECT imaging



A. van de Burgt
21 oktober 2025
Universiteit Leiden

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

Co-promotores:
F.H.P. van Velden, PhD
I.A. Dekkers, MD, PhD

Kwantitatieve positronemissietomografie (PET) en enkelvoudige fotonemissietomografie (SPECT) hebben de afgelopen decennia aanzienlijke vooruitgang geboekt en zijn inmiddels opgenomen in diverse klinische richtlijnen. Momenteel wordt kwantitatieve PET en SPECT voor een beperkt aantal ziektebeelden gebruikt terwijl het breder in de klinische praktijk toegepast zou kunnen worden. Dit wijst erop dat de huidige mogelijkheden nog niet volledig worden benut. Het doel van mijn proefschrift was om meer inzicht te krijgen in kwantitatieve PET en SPECT in klinische contexten,

het potentieel ervan buiten de huidige toepassingen te verkennen en een basis te leggen voor bredere implementatie in de klinische praktijk.

Nieuwe toepassingen van kwantitatieve PET/CT

Rubidium-82 PET/computertomografie (^{82}Rb Cl-PET/CT) wordt steeds vaker gebruikt voor de beeldvorming van cardiale perfusie. De flow-tracer ^{82}Rb heeft een korte fysieke halfwaardetijd (75s) en een hoge extractie tijdens de eerste doorgang door de nieren, wat renale perfusie kwantificatie mogelijk maakt (1,2). Wij onderzochten het gebruik van een één-compartimentenmodel voor het meten van renale hemodynamiek met behulp van dynamische ^{82}Rb Cl-PET/CT en of dynamische PET/CT gevoelig is voor het detecteren van verschillen in renale hemodynamiek tussen rust en stress. Onze studie toonde aan dat het verkrijgen van renale K1- en renale bloedstroomwaarden met ^{82}Rb Cl-PET/CT haalbaar was met een één-compartimentenmodel. Het gebruik van isocontouring voor PET-gebaseerde intekeningen van de nieren en de abdominale aorta als beeldafgeleide inputfunctie wordt aanbevolen voor vervolgstudies. Dynamische ^{82}Rb Cl-PET/CT liet significante verschillen zien in renale hemodynamiek tussen rust en farmacologische stress met adenosine. Dit suggereert dat deze methode potentie heeft als een nieuw diagnostisch instrument voor het evalueren van de nierperfusie.

Sinds eind 2019 heeft het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt miljoenen mensen besmet, van wie een aanzienlijke groep kampt met restklachten als gevolg van COVID-19,

ook wel long COVID genoemd. Steeds meer patiënten presenteren zich met langdurige COVID en symptomen zoals vermoeidheid, spierpijn en gewrichtspijn. Daarom is het belangrijk om mogelijke biomarkers te onderzoeken, zodat we kwantificeerbare parameters kunnen vinden om de onderliggende mechanismen te definiëren en de respons te kunnen monitoren (3,4). Wij evalueerden de mogelijke meerwaarde van ^{18}F FDG-PET/CT, bij patiënten met long COVID. In onze studie werden er geen significante verschillen gevonden tussen de long COVID groep en de controle patiënten. Daarom kunnen we op basis van onze resultaten niet aantonen dat ^{18}F FDG toegevoegde waarde heeft bij long COVID patiënten.

Tevens onderzochten we de minimale toegediende ^{18}F FDG-activiteit en/of de mogelijkheden tot verkorting van de scantijd bij gebruik van een digitaal bismutgermaniumoxide (BGO) PET systeem met een axiaal gezichtsveld van 32cm. Daarnaast moest voldaan worden aan de huidige en vernieuwde EARL accreditatiespecificaties (respectievelijk EARL₁ en EARL₂). De EARL₁- en EARL₂-conformiteit van het digitale BGO-systeem werd getest voor meerdere reconstructiemethoden, waaronder ook die met op deep learning gebaseerde beeldverbetering (PDL) als nabewerking op basis van kalibratiekwaliteitscontroles en metingen met het NEMA IEC-fantoom. Bij toepassing van een acquisitietijd van 1 minuut per bedpositie kon de ^{18}F FDG-toediening met een factor van ongeveer 4 worden gereduceerd voor EARL₁, met

een factor van ongeveer 8 voor EARL₂ met 2mm voxels, en met een factor van ongeveer 4 voor EARL₂ met 4mm voxels, zowel bij standaardreconstructies als bij PDL-nabewerking, vergeleken met de huidige aanbevelingen van de EANM voor [¹⁸F]FDG-toediening (7 MBq·min·bed⁻¹·kg⁻¹) (figuur 1). Dit zou kunnen leiden tot een hogere patiëntendoorstroming en/of toediening van een lagere radiotracer activiteit, wat kosten en stralingsbelasting voor zowel patiënten als personeel kan verminderen, en tegelijkertijd de toepassingsmogelijkheden van (kwantitatieve) PET kan uitbreiden.

Nieuwe toepassingen van kwantitatieve SPECT/CT

Myocardperfusiescintigrafie is gebaseerd op de visuele beoordeling van de relatieve doorbloeding van het hartspierweefsel en kan de ernst van ischemie onderschatten wanneer er sprake is van een verminderde doorbloeding in het hele hart (drievatslijden) (5). Kwantitatieve SPECT kan mogelijk de opname van [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmine in het myocard zo goed meten dat dit leidt tot een betere evaluatie van de respons op anti-ischemische therapieën met behulp van myocardperfusiescans. Wij onderzochten de kwantitatieve nauwkeurigheid en precisie van een nieuwe iteratieve reconstructietechniek (Evolution;

GE Healthcare) voor de mogelijke toepassing bij responsmonitoring met [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmine SPECT/CT bij patiënten met coronaire hartziekte (CAD). Uit onze fantoomstudie bleek kwantificatie haalbaar met 7 iteraties (10 subsets), Butterworth-postfiltering en handmatige delineatie op CT-beelden. Om de klinische toepasbaarheid te illustreren, werden vervolgens tien patiënten retrospectief geïncludeerd, vóór en na intramyocardiale injectie van autologe beenmergcellen. Bij acht van de tien patiënten werd een significante verandering in opname vastgesteld vóór en na behandeling. Dit was de eerste studie die Evolution evalueerde voor cardiale toepassingen en veelbelovende resultaten toonde voor het gebruik van kwantitatieve SPECT bij patiënten met CAD.

Moleculaire borstbeeldvorming (MBI) is een niet-invasieve beeldvormende techniek voor de in vivo karakterisering van borstlaesies. Hierbij wordt gebruikgemaakt van [^{99m}Tc]Tc-sestamibi, een substraat van P-glycoproteïne (Pgp) (6), waarmee mogelijk chemoresistentie kan worden voorspeld op basis van de hoogte van de traceropname. Een verminderde traceropname kan wijzen op overexpressie van Pgp, wat de tumorrespons op neoadjuvante chemotherapie zou kunnen voorspellen (7,8). De kwantificering van de [^{99m}Tc]Tc-sestamibi-stapeling zou dan ook kunnen helpen bij het nemen van behandelbeslissingen. Recente studies wijzen echter op beperkingen van planaire MBI bij het nauwkeurig kwantificeren van opname van de tracer in de tumor, waarbij SPECT/CT mogelijk uitkomst biedt. Wij evalueerden de semi-kwantitatieve SPECT-parameters van prone hanging breast SPECT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi en vergeleken deze met MBI-afgeleide semi-kwantitatieve parameters voor mogelijke toepassing bij responsvoorspelling bij vrouwen

A	Activity (MBq/kg)	Time per bed position (s)														
		EARL ₁					EARL ₂ 2mm					EARL ₂ 4mm				
		30	60	120	180	300	30	60	120	180	300	30	60	120	180	300
T0	4	12.6	9.7	7.9	6.2	3.9	9.6	6.7	4.9	3.6	2.6	11.3	8.5	5.9	4.1	3.2
T0 + 1h	2.73	17.3	12.4	8.6	6.8	4.1	10.2	7.7	4.4	3.6	2.7	13.4	8.6	5.7	4.3	3.5
T0 + 2h	1.87	19.2	13.6	11.1	7.6	5.7	10.6	8.9	6.2	5.3	3.8	13.4	11.0	7.7	5.9	4.3
T0 + 3h	1.29	24.1	17.4	12.6	9.9	8.0	17.8	10.3	7.1	5.8	5.1	24.2	13.9	9.2	6.9	5.7
T0 + 4h	0.88	25.3	18.2	12.7	11.0	8.8	18.3	12.6	8.0	6.5	5.0	30.5	16.3	9.6	7.9	5.7
T0 + 5h	0.56	30.2	20.3	13.2	10.3	10.9	25.0	15.4	12.8	10.0	7.0	44.4	21.3	10.7	12.6	8.9
T0 + 6h	0.41	32.7	23.3	15.7	14.5	13.1	28.4	21.7	11.6	9.8	8.2	50.3	27.9	14.8	12.8	10.0
T0 + 7h	0.28	36.5	26.5	18.3	16.8	15.1	40.7	24.3	13.1	11.7	9.9	80.2	31.0	23.3	15.7	12.3

B	Activity (MBq/kg)	Time per bed position (s)									
		EARL ₂ 2mm					EARL ₂ 4mm				
		30	60	120	180	300	30	60	120	180	300
T0	4	8.7	6.2	4.0	2.9	2.2	7.8	6.3	4.5	3.2	2.4
T0 + 1h	2.73	8.3	7.0	3.4	2.9	2.5	12.4	5.9	4.1	3.0	2.5
T0 + 2h	1.87	8.3	7.5	5.6	4.6	3.0	13.6	7.7	5.6	4.5	3.0
T0 + 3h	1.29	14.4	8.5	6.0	5.0	4.4	18.0	10.1	6.1	4.8	4.2
T0 + 4h	0.88	14.3	10.2	6.8	5.6	4.2	22.8	13.4	6.5	5.2	4.1
T0 + 5h	0.56	20.3	12.2	10.9	8.6	6.2	34.0	13.1	12.8	9.3	6.4
T0 + 6h	0.41	23.5	17.8	9.0	9.1	7.3	49.9	29.5	13.2	10.0	7.4
T0 + 7h	0.28	27.3	19.1	11.9	11.2	8.5	69.7	40.0	16.3	10.6	8.5

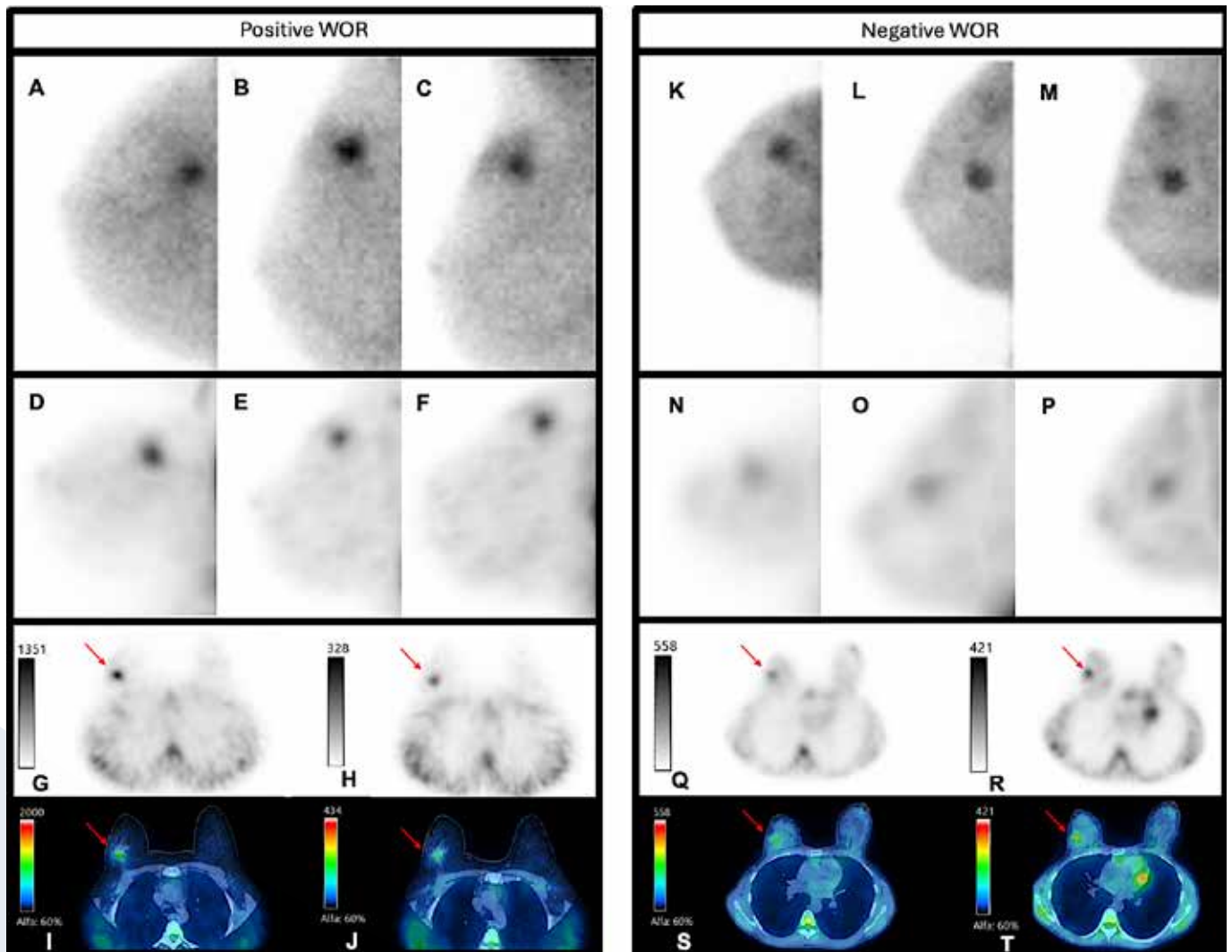
COV ≤ 15 All recovery coefficients comply to accreditation specifications
COV ≤ 15 One or more spheres fall outside the accreditation specifications for SUV mean, maximum and/or peak activity concentration recovery coefficients
COV > 15

Figuur 1. EARL₁ en EARL₂ (2mm en 4 mm) conformiteit, weergegeven als variatiecoëfficiënt (COV), bij verschillende [¹⁸F]FDG-doseringen en scanduren voor reconstructies zonder (A) en met (B) precision deep learning-beeldverbetering (PDL). SUV: gestandaardiseerde opnemewaarde.

met lokaal gevorderde borstkanker (LABC).
Achtien patiënten met bewezen LABC met een tumor ≥ 2 cm diameter

op mammografie en een indicatie voor MBI met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi werden prospectief geïncludeerd. Het verkrijgen van semikwantitatieve

parameters uit prone SPECT/CT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi bij vrouwen met LABC was haalbaar (figuur 2). Verdere studies met uitgebreide



Figuur 2. Moleculaire borstbeeldvorming (MBI) en enkelvoudige fotonemissietomografie (SPECT) gecombineerd met computertomografie (SPECT/CT) beelden van twee patiënten. De eerste patiënt (A-J) is een 45-jarige vrouw met een invasief ductaal carcinoom graad 3, oestrogenreceptornegatief, progesteronreceptornegatief en HER2-negatief (triple-negatief). MBI en SPECT/CT tonen een hoge focale [^{99m}Tc]Tc-sestamibi opname van een tumor met een diameter van 2cm, gelokaliseerd in het laterale bovenkwadrant van de rechterborst (rode pijl), met visueel lagere opname op de vertraagde SPECT/CT en een wash-out rate (WOR) van 18.

De tweede patiënt (K-T) is een 43-jarige vrouw met een invasief ductaal carcinoom graad 3, oestrogenreceptorpositief, progesteronreceptorpositief en HER2-negatief. MBI en SPECT/CT tonen een matige focale [^{99m}Tc]Tc-sestamibi opname van een tumor met een diameter van 2cm, gelokaliseerd in het laterale bovenkwadrant van de rechterborst (rode pijl), met visueel verhoogde opname op de vertraagde beelden (WOR = 33).

MBI rechter craniocaudale opname (A en K), MBI rechter lateraal-oblique opname (B en L), MBI rechter mediolaterale opname (C en M), SPECT maximum intensity projection (MIP) rechter craniocaudale opname (D en N), SPECT MIP rechter lateraal-oblique opname (E en O), SPECT MIP rechter mediolaterale opname (F en P), axiale SPECT beelden van de vroege (G en Q) en vertraagde (H en R) acquisitie, en gefuseerde axiale SPECT/CT beelden van de vroege (I en S) en vertraagde (J en T) acquisitie.

klinische uitkomstmaten zijn nodig om de klinische relevantie van deze parameters voor responsvoorspelling vast te stellen vóór implementatie in de standaardzorg.

Conclusie

Dit proefschrift levert een bijdrage door nieuwe toepassingen van kwantitatieve PET en SPECT te onderzoeken binnen de infectiologie, nefrologie, oncologie en cardiologie, maar er is nog veel werk te verrichten. Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om kwantitatieve SPECT- en PET-technieken verder te verbeteren, zodat hun klinische potentie kan worden benut en beschikbaar gemaakt kan worden voor grotere groepen patiënten. ♦

Referenties

1. Langaa SS, Lauridsen TG, Mose FH, et al. Estimation of renal perfusion based on measurement of rubidium-82 clearance by PET/CT scanning in healthy subjects. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):43
2. Mullani N, Ekas R, Marani S, et al. Feasibility of measuring first pass extraction and flow with rubidium-82 in the kidneys. *American journal of physiologic imaging.* 1990;5(4):133-40
3. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(10):3187-97
4. Rodríguez-Alfonso B, Ruiz Solís S, Silva-Hernández L, et al. (18) F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular.* 2021;40(5):299-309
5. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(4):521-8
6. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer research.* 1993;53(5):977-84
7. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature reviews cancer.* 2002;2(1):48-58
8. Collarino A, de Koster EJ, Olmos RAV, et al. Is technetium-99m sestamibi imaging able to predict pathologic nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? A meta-analysis evaluating current use and shortcomings. *Clinical breast cancer.* 2018;18(1):9-18

Bridging targeted radionuclide and checkpoint inhibitor therapies: joining forces

CAIX-gerichte radionuclide therapie voor heldercellig niercelcarcinoom



S. Kleinendorst

10 november 2025 (cum laude)
Radboud Universiteit, Nijmegen

Promotor:

Prof. S. Heskamp, PhD

Co-promotores:

E. Oosterwijk, PhD

M.W. Konijnenberg, PhD

C.H.J. Muselaers, PhD

Heldercellig niercelcarcinoom (ccRCC) is de meest voorkomende vorm van nierkanker. Bij een op de vijf patiënten is de ziekte al in een uitgezaaid stadium op het moment van diagnose, resulterend in een slechtere prognose. Behandeling bestond lange tijd uit tyrosinekinaseremmers (TKI's). Recentelijk is ook een nieuw ontwikkelde immuuntherapie, namelijk immuun checkpoint remmers (ICI), geregistreerd voor gevorderd ccRCC, met name bij patiënten met een slechtere

prognose. Ook de combinatie van TKI's met immuuntherapie wordt ingezet. Ondanks dat deze therapeutische ontwikkelingen de overleving van patiënten hebben verbeterd, is de 3-jaarsoverleving voor deze patiëntengroep slechts 26%. Dit benadrukt de behoefte aan effectievere behandeling voor patiënten met uitgezaaid ccRCC. De behandeling die in dit proefschrift centraal staat is doelgerichte radionuclide therapie (TRT), wat allereerst werd uitgelegd in eenvoudige taal, toegankelijk voor nieuwsgierige jonge lezers en andere niet-specialisten (1). Voor uitgezaaid ccRCC is TRT met [¹⁷⁷Lu]Lu-G250 veelbelovend, omdat het bindt aan carbonic anhydrase IX (CAIX), een eiwit dat tot overexpressie komt op 90% van de ccRCCs. Ondanks dat klinische studies hebben aangetoond dat deze therapie tumorgroei kan remmen, vormt met name beenmergtoxiciteit nog een uitdaging in de klinische toepassing. Daarom richt dit proefschrift zich op de verbetering van TRT met radioactief gelabeld G250, met als uiteindelijk doel het verbeteren van de overleving en kwaliteit van leven van patiënten met ccRCC. De focus lag voornamelijk op de combinatie van CAIX-TRT met ICI.

TRT-ICI combinatietherapie

Eerst werd de rationale achter deze combinatie besproken middels een overzicht van de literatuur over de immunologische effecten van TRT en de combinatie van TRT met ICI (2). We beschrijven verschillende, voornamelijk

preklinische, studies waaruit blijkt dat TRT met alfa- of bètastralers zowel immunostimulerende als immunosuppressieve effecten kan hebben. Deze effecten omvatten het vrijkomen van signalen zoals tumorantigenen en immunogene celdood markers (ATP, HMGB1, calreticuline), evenals veranderingen in immuuncel-eigenschappen (bijvoorbeeld PD-L1 expressie) en immuuncel-infiltratie (bijvoorbeeld een toename of afname van cytotoxische of regulatoire T cellen). Preklinische studies naar de combinatie van TRT met ICI laten overwegend positieve anti-tumoreffecten zien, hoewel ook enkele negatieve resultaten zijn gerapporteerd. Klinische studies richten zich voornamelijk op de geregistreerde radiotracers [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC en [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, maar effectiviteitsdata zijn momenteel nog niet beschikbaar. We benadrukken dat een beter begrip van de immunologische effecten van TRT essentieel is om de combinatie met ICI optimaal te benutten. We identificeren drie belangrijke onderzoeksgebieden waar verdere kennis nodig is: (1) tumor-geabsorbeerde dosis (bijvoorbeeld dosis-effectrelatie, dosimetrie, verschillende soorten straling); (2) tumorkenmerken (bijvoorbeeld stralingsgevoeligheid, targetexpressie, immunogeniciteit van de tumor); en (3) optimale behandelvolgorde en -tijdschema's voor TRT en ICI. Vervolgens werd de potentie van de combinatietherapie van [¹⁷⁷Lu]Lu-hG250 met aPD-1/aCTLA-4 ICI voor

de behandeling van ccRCC onderzocht (3). Voor dit doel werden twee immuuncompetente muismodellen opgezet en gekarakteriseerd: renca-hCAIX en CT26-hCAIX. In het renca-hCAIX model werd de anti-tumor effectiviteit van ^{177}Lu -hG250 bevestigd (bij $\geq 18\text{MBq}$ (tumordosis $\geq 44\text{Gy}$)). *In vivo* therapie experimenten toonden aan dat de combinatietherapie van ^{177}Lu -Lu-hG250 plus ICI indrukwekkende anti-tumor effectiviteit had in beide tumormodellen, zelfs bij subtherapeutische stralingsdoses (4MBq, zie figuur). Hierbij trad er bij de meeste muizen een complete respons op, waarbij de tumoren volledig verdwenen. Bovendien konden deze genezen muizen de tumorcellen afstoten na een tweede tumorcelinfectie, wat duidt op een immunologische respons.

Biologische mechanismen & zoektocht naar de optimale therapie

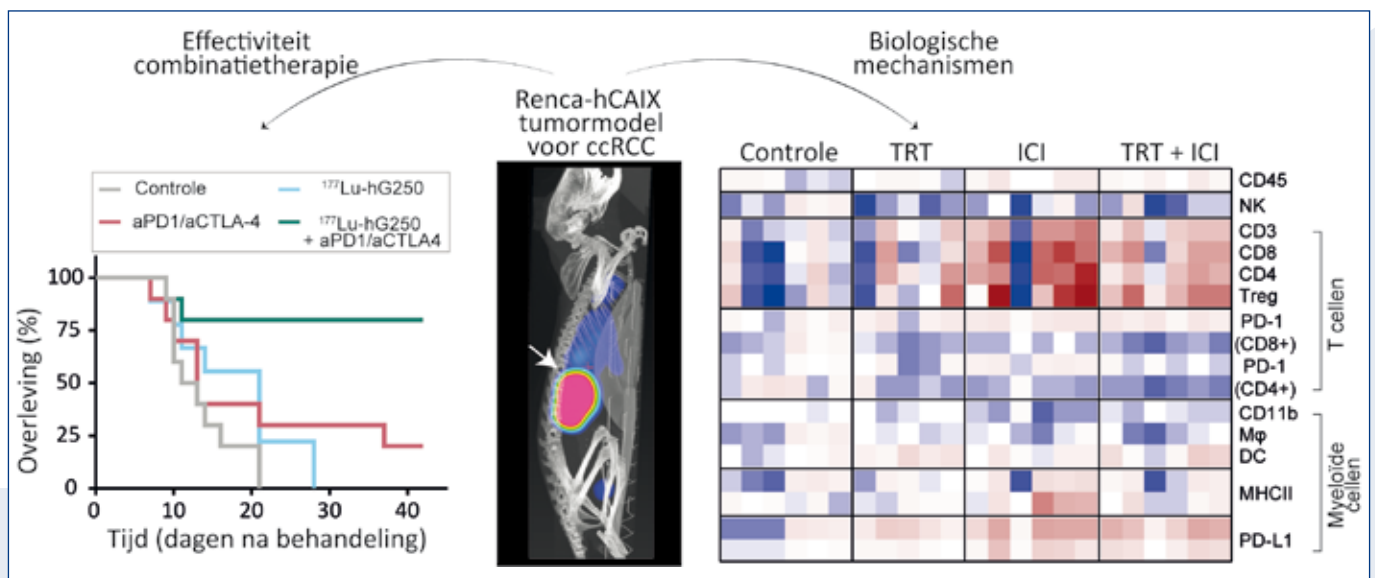
Na deze veelbelovende therapeutische resultaten werd

middels verschillende methoden verder onderzocht welke biologische mechanismen hier mogelijk aan ten grondslag lagen en hoe de combinatietherapie zo optimaal mogelijk benut kan worden in de toekomst.

Ten eerste werden veranderingen in het tumor micromilieu na de verschillende therapieën in kaart gebracht, door de renca-hCAIX tumoren op twee tijdstippen na behandeling te karakteriseren door middel van immunohistochemie, flow cytometrie, en RNA-analyse (zie figuur). Hieruit bleek dat de combinatietherapie verscheidene veranderingen in het tumor micromilieu teweegbracht, die gedreven werden door beide therapieën. DNA schade werd bijvoorbeeld geïnduceerd door TRT, terwijl T-cel infiltratie gedreven werd door ICI, en er waren ook overeenkomstige effecten van beide therapieën, zoals de activatie van interferon type 1 signalering. Ten tweede werd de combinatie van ^{177}Lu -Lu-hG250 plus mono-ICI

(aPD-1 of aCTLA-4) met de volledige combinatie van ^{177}Lu -Lu-hG250 plus duale-ICI (aPD-1/aCTLA-4) vergeleken, omdat duale-ICI de incidentie en ernst van immuun-gerelateerde bijwerkingen ten opzichte van mono-ICI (aPD-1 óf aCTLA-4) vergroot bij patiënten met ccRCC. De resultaten toonden aan dat de combinatie van TRT met duale-ICI de beste anti-tumoreffecten opleverde, terwijl de combinatie van TRT met aPD-1 in een gematigde effectiviteit resulteerde en de combinatie van TRT met aCTLA-4 geen meerwaarde opleverde ten opzichte van monotherapie. Om te onderzoeken of de TRT in combinatie met mono-ICI therapieën verbeterd kon worden door de timing tussen de twee behandelingen aan te passen, vergeleken we vervolgens verschillende schema's, maar de resultaten lieten geen significante verschillen zien.

Vervolgens werd middels een systematische review van de literatuur en meta-analyse onderzocht welke therapeutische effecten van dergelijke combinatietherapieën met andere



Figuur 1. Renca-hCAIX tumor-dragende muizen (midden) werden gebruikt als model voor ccRCC om de effectiviteit (links) en biologische mechanismen (rechts) van combinatietherapie van ^{177}Lu -hG250 (CAIX-TRT) met aPD-1/aCTLA-4 (ICI) te onderzoeken. Links: overleving van de dieren na behandeling met 4MBq ^{177}Lu -hG250, aPD-1/aCTLA-4, of de combinatie. Rechts: flow cytometrie van tumoren acht dagen na behandeling voor markers voor T cellen en myeloïde cellen.

radiofarmaca in oncologische diermodellen worden gevonden (4). Na analyse van tumorgroei en overleving, bevestigden de resultaten een significant therapeutisch voordeel van de combinatiebehandeling, wat benadrukt dat klinische evaluatie de volgende stap moet zijn. Door middel van subgroepanalyses was het doel van de analyse bovendien om inzicht te krijgen in het effect van verschillende behandelingsparameters, zoals de toegediende TRT-activiteit, het type straling en radionuclide, het type ICI, en het behandelingschema. Hoewel individuele studies deze aspecten soms wel onderzocht hebben, bleek de hoeveelheid beschikbare data ontoereikend om voor de meeste parameters betrouwbare conclusies te trekken. Op basis van de huidige literatuur kunnen we daarom nog geen robuuste uitspraken doen over de optimale behandelingscondities. Wel vonden we aanwijzingen dat het verlagen van de TRT-activiteitsdosis mogelijk is zonder verlies van effectiviteit wanneer gecombineerd met ICI, en dat combinaties met aPD-1 mogelijk minder effectief zijn. Tot slot werd onderzocht hoe *in vitro*

methoden kunnen worden ingezet om de immunologische effecten van TRT verder te bestuderen. We optimaliseerden technieken voor het detecteren van immunogene celdood-markers (ATP en HMGB1), voor het bestuderen van het effect van straling op de metabole activiteit en functionaliteit van T cellen, en voor het gebruik van renca-hCAIX sferoïden als modelsysteem.

Conclusie

In de zoektocht naar de verbetering van G250-gebaseerde TRT voor de behandeling van uitgezaaid ccRCC, vormt dit proefschrift een solide basis voor de verdere ontwikkeling van CAIX-TRT in combinatie met ICI, een belangrijke stap richting de klinische toepassing. De verbinding van klinisch onderzoek, *in vivo* preklinisch onderzoek, en *in vitro* onderzoek is van cruciaal belang om TRT-ICI combinaties te begrijpen en deze zo optimaal mogelijk te benutten in de toekomst. ♦

Referenties

1. Kleinendorst SC, Wenker STM, Heskamp S, Rijpkema M, van Lith SAM. Harnessing the Power

- of Radiation to Battle Cancer. *Frontiers for Young Minds*. 2024;12:1422612
2. Kleinendorst SC, Oosterwijk E, Bussink J, et al. Combining Targeted Radionuclide Therapy and Immune Checkpoint Inhibition for Cancer Treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022;17:3652-7
3. Kleinendorst SC, Oosterwijk E, Molkenboer-Kuening, J, et al. Towards effective CAIX-targeted radionuclide and checkpoint inhibition combination therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma. *Theranostics*. 2024;9:3693-707
4. Kleinendorst SC, Hooijmans CR, Muselaers S, et al. Efficacy of combined targeted radionuclide therapy and immune checkpoint inhibition in animal tumour models: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2025;4: 4735-51 (doi:10.1007/s00259-025-07293-0)

The clinical translation of targeted radionuclide therapy with Lu-177 and Ac-225: from radionuclide to standard of care



E.L. Hooijman

26 november 2025

Erasmus Universiteit, Rotterdam

Promotores:

Prof. F.A. Verburg, MD, PhD

Prof. P.H.M. van der Kuy, PhD

Co-promotores:

R.H. de Blois, PhD

S.L.W. Koolen, PhD

De behandeling van prostaatkanker blijft een van de uitdagingen binnen de moderne oncologie. Dit geldt in het bijzonder voor het gemetastaseerde castratieresistente stadium (mCRPC), waarin de therapeutische mogelijkheden beperkt zijn en de prognose vaak ongunstig is. In de afgelopen jaren is radionuclide therapie naar voren gekomen als veelbelovende, doelgerichte behandeloptie. Onder deze therapieën heeft [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA veel aandacht gekregen

vanwege het vermogen om selectief met het prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) te binden, een eiwit dat sterk tot expressie komt in prostaatkankercellen. In dit proefschrift is er onderzoek gedaan naar de ontwikkeling, optimalisatie en klinische implementatie van radionuclide therapie, met een focus op zowel [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA als [²²⁵Ac]Ac-PSMA, en worden de uitdagingen besproken rond radiolabeling, kwaliteitscontrole en de impact van radiolyse op de therapeutische effectiviteit. Daarnaast wordt [²²⁵Ac]Ac-DOTA-TATE, een DOTA-gebaseerd radiofarmacon gericht op neuro-endocriene tumoren, gebruikt als model en referentiepunt voor de bredere toepassing van alfa-therapie.

Radiofarmaca vallen onder dezelfde regelgeving als conventionele geneesmiddelen, maar hun unieke radiochemische eigenschappen vereisen specifieke aandacht. Na synthese van radiofarmaca wordt vaak gebruik gemaakt van radio-TLC om de radiochemische opbrengst (RCY) te bepalen. Hoewel nuttig, heeft deze methode duidelijke beperkingen bij het opsporen van afbraakproducten door radiolyse. Radiolyse, het uiteenvallen van moleculen door blootstelling aan straling, kan de stabiliteit en effectiviteit van radiofarmaca ernstig beïnvloeden. In mijn proefschrift tonen wij aan dat high-performance liquid chromatography (HPLC) essentieel is voor nauwkeurige detectie daarvan, omdat deze techniek pieken van afbraakproducten door radiolyse kan identificeren en de radiochemische

zuiverheid (RCP) kan bepalen. Er is aangetoond dat afname van RCP correleert met verminderde celbinding, wat kan resulteren in verminderde effectiviteit van de therapeutische uitkomst. Het opnemen van HPLC analyse in de validatiefase van klinische implementatie van een niet geregistreerd radiofarmacon is daarom cruciaal om productzuiverheid te waarborgen en daarmee de effectiviteit van behandelingen.

Afbraakproducten door radiolyse zijn dus moeilijk te detecteren, maar kunnen grote klinische consequenties hebben. Het kan de zuiverheid van het radiofarmacon aanzienlijk veranderen, wat kan leiden tot toxiciteit of verminderde therapeutische werkzaamheid *in vivo*. In mijn proefschrift is de radiolabeling doelbewust aangepast zodat er verschillende hoeveelheden van radiochemische zuiverheid (50%, 70% en 97%) verkregen werden, en is dit *in vivo* onderzocht in muismodellen. SPECT/CT beelden toonden aan dat een lagere RCP resulteert in een duidelijke afname van de tumor-tot-nier ratio en verminderde tumorspecifieke binding. Deze resultaten benadrukken het belang van betrouwbare onzuiverheden-detectie. Er zijn verschillende analyses van HPLC methoden vergeleken en resultaten lieten zien dat analyse gebaseerd op gebufferde fosfaat eluensen geen significante voordelen bood ten opzichte van conventionele TFA-gebaseerde methoden. Een ringonderzoek bevestigde dat afbraakproducten door radiolyse consistent kunnen worden gemeten, mits er op de juiste

manier wordt gevalideerd.

Om de radiochemische bevindingen in een bredere context te plaatsen, hebben wij een systematische review geschreven waarin [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA werd vergeleken met alternatieve behandelstrategieën voor mCRPC, deze klinische studies laten de effectiviteit van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA bij mCRPC zien. Patiënten behandeld met deze therapie lieten verbeteringen zien in zowel algehele overleving (OS) als progressievrije overleving (PFS), naast significante dalingen in PSA-niveaus (biomarker). Specifieke kenmerken, zoals viscerale metastasen, jongere leeftijd en verhoogde LDH-waarden, werden daarbij geassocieerd met kortere OS en PFS. Daarentegen profiteerden patiënten met lymfekliermetastasen het meest van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA. Ondanks de prestaties ten opzichte van andere behandelingen in termen van PFS en PSA-respons, ging [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T gepaard met verhoogde toxiciteit, waaronder graad 3/4 bijwerkingen.

Voor patiënten die niet of slechts gedeeltelijk reageren op [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, biedt [²²⁵Ac]Ac-PSMA een veelbelovend alternatief. Met hogere responspercentages en substantiële PSA-dalingen opent deze therapie nieuwe perspectieven. Tandemtherapie, waarbij beide radionucliden gecombineerd worden, heeft geleid tot significante PSA-afnames en ziektestabilisatie, maar toxiciteitsproblemen zoals xerostomie en niercomplicaties blijven aandacht vragen. Het optimaliseren van behandelingscycli, patiëntselectie en therapeutische strategieën is noodzakelijk om bijwerkingen te minimaliseren.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat in op het werken met Ac-225 gelabelde radiofarmaca, met nadruk op productie, kwaliteitscontrole en de

veilige toepassing. De belangstelling voor gerichte alfatherapie met Ac-225 is snel toegenomen, gedreven door de veelbelovende klinische effecten. Ac-225 kan worden gekoppeld aan verschillende biologische vectoren, waardoor tumoren heel precies kunnen worden behandeld terwijl het off-target effect wordt beperkt. Radiolabeling met Ac-225 vereist zorgvuldige optimalisatie van labelingcondities zoals pH, temperatuur en het gebruik van quenchers om radiolyse te verminderen. Voor klinische implementatie is cross-validatie van meerdere technieken noodzakelijk, waaronder radio-TLC, HPLC, high-purity germanium (HP-Ge) detectors en gammatellermetingen. De productie van GMP-kwaliteit Ac-225 gelabelde radiofarmaca is complex vanwege de specifieke vervalreeks en introductie van verschillende radioactieve dochters en is daarom tijdrovend en vereist hooggekwalificeerd personeel. De combinatie van lastige alfadetectie en de hoge toxiciteit van Ac-225 zorgt ervoor dat er maar een beperkte activiteit nodig is voor therapie maar bemoeilijkt de kwaliteitscontrole.

Ons onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift richtte zich op het verbeteren van de labelingefficiëntie voor DOTA-gerelateerde radiofarmaca, waarbij DOTA-TATE als model is gebruikt. Er is aangetoond dat een hogere pH tijdens radiolabeling de oplosbaarheid van storende metaalionen zoals ijzer, zink en koper verminderen, waardoor hun interferentie in het labelingsproces afneemt. Tegelijkertijd blijft Ac-225 onder deze omstandigheden in ionische vorm aanwezig, wat de binding aan de DOTA chelator versterkt en de labelingefficiëntie verbetert. Deze inzichten zijn van groot belang voor de optimalisatie

van radiolabeling voor DOTA-geconjugeerde farmaca en gelieerde therapieën.

Deze radiochemische inzichten vormen de basis voor de verdere klinische toepassing van Ac-225 gelabelde radiofarmaca. In de context van prostaatkanker blijkt [²²⁵Ac]Ac-PSMA-I&T een veelbelovende optie, vooral voor patiënten met progressieve ziekte na behandeling met [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T. De eerste fase I dosis escalatiestudies hebben al bemoedigende resultaten laten zien, en uitbreiding naar fase II en III onderzoeken wordt binnenkort verwacht. Daarmee zal [²²⁵Ac]Ac-PSMA-I&T naar alle waarschijnlijkheid een steeds belangrijkere rol spelen in de behandeling van mCRPC. Parallel hieraan biedt [²²⁵Ac]Ac-DOTA-TATE gericht op neuro-endocriene tumoren een mogelijkheid voor een bredere toepassing van gerichte alfatherapie. De hier opgedane basale kennis van radiochemie in combinatie met kwaliteitscontrole draagt direct bij aan de betrouwbaarheid en toepasbaarheid van Ac-225 therapieën in verschillende klinische settings.

Voor de patiënt betekent dit onderzoek dat nieuwe, nauwkeuriger en beter gecontroleerde radionuclidetherapieën niet alleen de kans op een effectieve behandeling vergroten, maar ook de veiligheid verbeteren. Door optimalisatie van radiolabeling en kwaliteitscontrole kunnen mogelijke onbedoelde bijwerkingen worden beperkt, terwijl de kans op tumorrespons toeneemt. Uiteindelijk biedt dit perspectief op een langere overleving en een hogere kwaliteit van leven voor mensen met gemetastaseerde prostaatkanker of neuro-endocriene tumoren. ♦

Microspheres in motion: investigating the parameters that influence radioembolization



T. Snoeijink

November 26, 2025

Radboud University, Nijmegen

Promotor:

J.F.W. Nijssen, PhD

Co-promotors:

E. Groot Jebbink, PhD

J. Roosen, MD, PhD

Transarterial radioembolization (TARE) is a treatment method for liver tumours, during which radioactive microspheres are injected in the hepatic artery (HA) via a microcatheter. The HA blood flow will transport the microspheres predominantly towards the hepatic arterioles supplying the tumours. This technique relies on the liver's unique dual blood supply, where tumour tissue is primarily supplied by the HA, while normal liver parenchyma receives most of its blood supply via the portal vein (PV). At the time this research was conducted, three types of microspheres were commercially

available: two incorporating the radionuclide yttrium-90 and one containing holmium-166. This thesis concentrates on holmium microspheres, which offer unique imaging capabilities, particularly enabling quantitative analysis through MRI. In terms of size, density, and clinically administered quantities, holmium microspheres are very similar to yttrium resin microspheres. Therefore, the results presented here are likely to be applicable to yttrium resin microspheres as well. Maximizing microsphere delivery to tumorous tissue while sparing healthy liver tissue – achieving a high tumour to non-tumour (T/N) ratio – is very important for TARE efficacy. Achieving this requires control over microsphere distribution, potentially through adjusting treatment parameters, such as microsphere injection technique. This PhD project investigated which parameters influence the microsphere distribution during TARE using *in vitro* and *ex vivo* experiments, to contribute in the development of patient-specific treatment plans for TARE.

Parameters influencing microsphere distribution

The thesis started with providing a systematic overview of the intraprocedural parameters that influence microsphere distribution during TARE and the resulting dose distribution. The main conclusion of the review is that solely the blood flow distribution cannot accurately predict microsphere distribution. Instead, treatment parameters play a more decisive role, with injection rate and radial and axial catheter position being the most influential parameters.

Higher injection rates enhances mixing between microspheres and blood, promoting uniform distribution across downstream branches, which is advantageous for lobar or whole-liver treatments. Conversely, lower injection rates favour selective delivery to specific branches, potentially improving T/N ratios when super selective catheterization is not feasible. Radial catheter position also influences targeting, but current clinical practice lacks tools for precise visualization and control of this parameter.

Insights from an *in vitro* model

To experimentally assess relevant parameters, a successively bifurcating phantom mimicking hepatic arterial branching was developed. The model bifurcates symmetrically three times into eight outlets. Investigations into catheter behaviour under pulsatile flow demonstrated that microcatheter displacement, up to 0.87 mm in a vessel with a diameter of 3.6 mm, significantly affects microsphere distribution. Variability in manual injection patterns amplified this motion. Strategies to stabilize catheter position and standardize injection profiles could therefore improve reproducibility. Further experiments focused on the injection technique of the microspheres. In clinical practice, holmium microspheres are injected manually as pulsed bolus injections, using a conventional administration device. It was found that these pulsed injections are in current clinical practice commonly administered at rates ranging from 24 to 48

mL/min, and that it is difficult to perform consistent injections. To investigate the effect of different injection profiles, several patterns were tested by injecting microspheres into the *in vitro* model (figure 1). At 24 mL/min, a continuous injection resulted in a more homogeneous microsphere distribution over the eight outlet vessels (outlet 5-8 received 16.5-23.1 % of the microspheres per outlet) compared to clinically recommended pulsed injections (outlet 5-8 received 11.3-40.1 % of the microspheres per outlet). Continuous profiles may therefore be advantageous for lobar or whole-liver TARE, where uniform coverage of downstream branches is desired. Lower injection rates were tested using a newly designed controlled administration device, which maintained a homogeneous microsphere suspension, allowing to apply and investigate lower injection rates. At 10 mL/min and 5 mL/min, distributions became highly targeted (outlets 5-8 received 2.5-68.8 % and 1.0-80.0 %, respectively). Such lower rates could improve T/N ratios in cases where super selective TARE is not feasible due to complex vascular anatomy, and large portions of healthy liver would otherwise be irradiated.

Insights from an *ex vivo* liver perfusion model

In an MRI-compatible *ex vivo* machine perfusion model the impact of the parameter HA blood flow rate on the distribution of microspheres was investigated within the porcine health liver. Nine porcine livers were perfused under oxygenated normothermic conditions in three groups ($n=3$) at HA flow rates of 0.02, 0.15 and 0.22 mL/min per gram of liver tissue, corresponding to mean HA pump settings of 51, 440 and 583 ml/min. Dose distribution was assessed using the homogeneity index (HI), with lower values indicating a better dose homogeneity. Higher HA flow

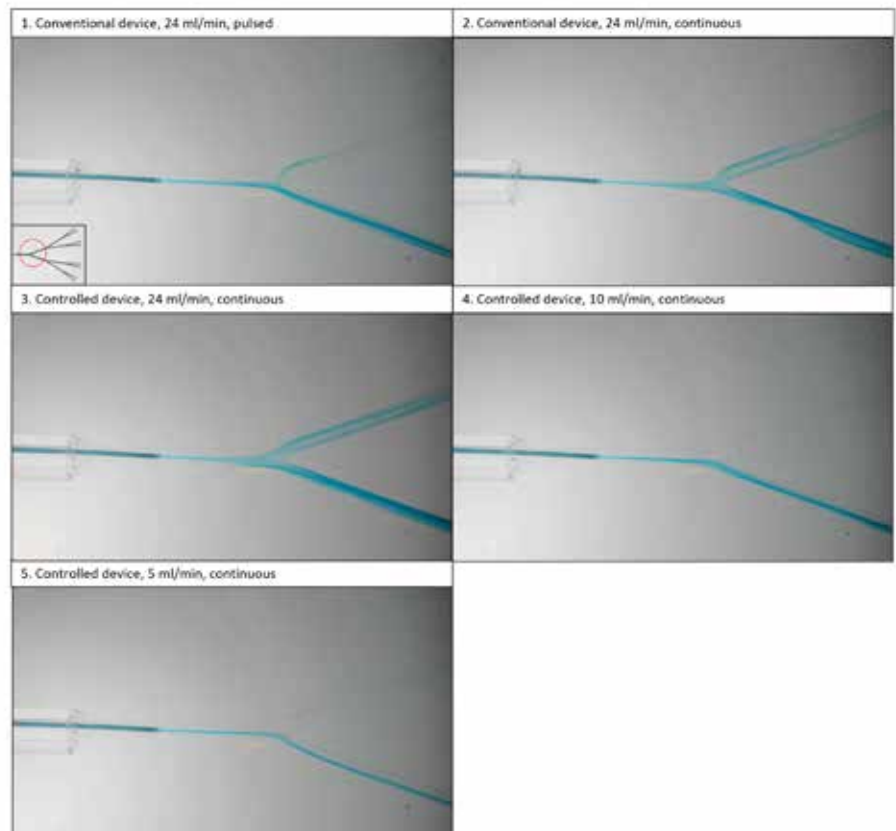


Figure 1. Outflow patterns at the catheter tip in the successively bifurcating phantom for different injection patterns (pulsatile vs continuous, 24-10-5 mL/min) after microsphere administration with a conventional and controlled administration device.

rates resulted in more homogeneous microsphere distributions compared to lower flow rates (figure 2), with HIs ranging from 3.68-4.72 at low flow, 2.01-2.66 at medium flow, to 1.60-2.36 at a high HA flow rate. It is known that the HA flow rate is highly variable in diseased livers (220-813 mL/min) and according to the results of this study it might result in different microsphere distribution patterns. Mapping the HA flow rate before TARE and adjusting the treatment accordingly may help to improve TARE outcomes. However, its impact on tumorous tissue should first be further investigated.

Conclusions

In this thesis, we investigated parameters that influence the microsphere distribution during TARE.

Our findings indicate that catheter motion, injection technique, and HA blood flow rate affect the mixing of microspheres with the blood flow. The injection technique is currently the most important parameter, as this is a potential modifiable parameter within existing clinical practice. High continuous microsphere injection rates promote uniform microsphere distributions, whereas low injection rates enable more targeted microsphere delivery. Establishing more detailed guidelines regarding the injection rate and profile, as well as increasing awareness among clinicians that the predictive value of CBCTs and ^{99m}Tc -MAA scout doses might be limited due to different injection rates and profiles is important in this. However, as our studies were limited

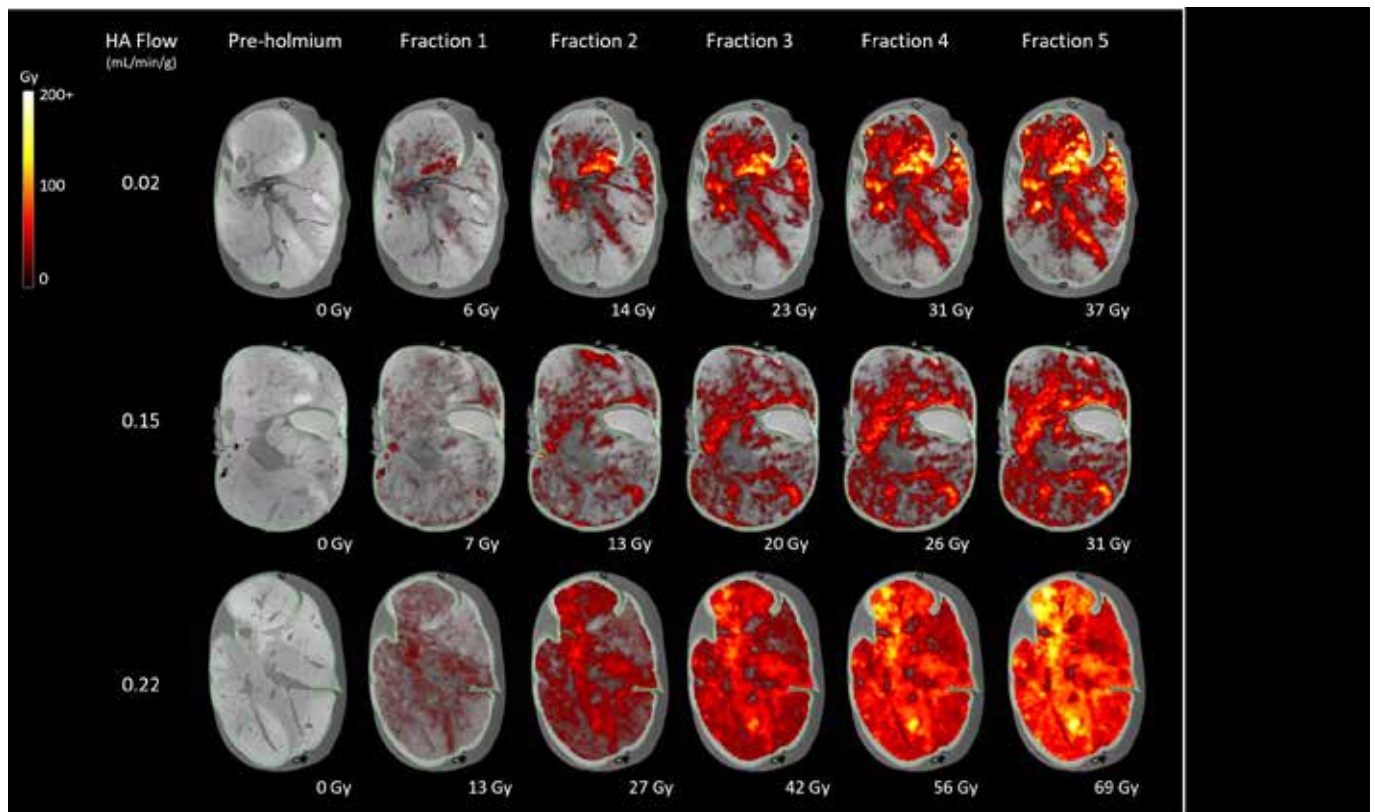


Figure 2. MRI-based dose maps of three *ex vivo* porcine livers after administering multiple fractions of microspheres under various hepatic arterial (HA) blood flow rates (0.02, 0.15, 0.22 mL/min per gram of liver tissue). Dose maps were scaled from 0 to 200 Gy. Corresponding homogeneity indices (HI): 3.68 for 0.02 mL/min/g, 2.90 for 0.15 mL/min/g, 1.60 for 0.22 mL/min/g.

to *in vitro* and *ex vivo* models without tumour simulations, future work should examine *in vivo* correlation of the investigated parameters and actual TARE outcomes. ♦



De radiologie

Doel van een column is discussie veroorzaken. Het mag best wat wrijven, want zoals de gewaardeerde collega Otto Hoekstra zei: wrijving geeft glans.

Dan maar meteen naar de olifant in de kamer, de samenwerking met de radiologie. Twee beeldvormende vakken, elk met een therapeutisch deel. Allebei met straling, en voor buitenstaanders vaak complex. Het is logisch om die vakken te combineren. Toch?

Dat proces van toenadering heb ik van dichtbij meegemaakt, en er is veel van te leren. Om te beginnen de visie, de stip op de horizon. Dat werd fraai geformuleerd door toenmalig NVvR voorzitter Albert Smeets : één aanspreekpunt voor de kliniek. Dat sprak best aan. Idealiter wil je de cardioloog met één beeldvormer laten overleggen. Die kan een voorstel doen voor PET of SPECT, of MRI of CT. De uroloog die kan sparren met een beeldvormer over MRI prostaat en PSMA PET.

Het is goed om een visie te hebben, maar tussen droom en daad... u kent het vervolg van Elsschot wel. Het zijn twee vakgebieden met een ruime historie, en dat zit niet alleen in de techniek maar ook in de organisatie, en in de omvang. Bij de eerste ideeën over een mogelijke fusie tussen de vakgebieden kwamen de bezwaren al snel naar boven.

Wat heel scherp gezien werd is dat een fusie veel onrust geeft. En onrust op de werkvloer werkt niet prettig. Dus het idee om bij samenwerking in de opleiding te beginnen was niet onverstandig. Daar kwam ook nog een stukje dwang bij vanwege stages. Maar de geschiedenis van de gefuseerde opleiding gaat hopelijk iemand nog wel eens beschrijven. Bij fusies komt veel kijken. En een kleine groep laten fuseren met een veel grotere groep is zelden gunstig voor de kleine groep.

Internationaal sloegen we een volstrekt onbetreden pad in. En volgens internationale collega's een oerwoud. Een dwaalweg, een road to nowhere. De EANM was, om het zacht uit te drukken, not amused. De Europese weg is gebaseerd op volledig gescheiden vakken. Een groot pluspunt daarvan is dat nucleaire geneeskunde floreert in Europa. Want alles wat je aandacht geeft dat groeit. Daar hoorde ik een mooi verhaal over, te mooi om kapot te checken. Bij de introductie van MRI dachten de ontwerpers: dit is veel te ingewikkeld voor alle radiologen. We moeten hier een apart vak van maken, MRI als specialisatie. Toch gebeurde dat niet, elk aandachtsgebied kreeg een stukje MRI. Was dit het beste voor de MRI? Ik denk het niet. Met een toegewijd team van MRI radiologen was innovatie ongetwijfeld sneller gegaan. Want of het nu een pols is of een pancreas, een brein of een lever, de basistechniek is gelijk, en die kan beter. Alles kan beter, MRI kan sneller, scherper, specifieker. Dat zie je bij de nucleaire geneeskunde. Veel onderzoekers die werken aan betere radioliganden, betere scanners. Dat levert veel op. De grote innovaties komen uit Europa, met een aparte nucleaire opleiding, niet uit Amerika.

Quo vadis? We zijn een gezamenlijk pad ingeslagen waarop we niet zomaar kunnen omkeren. Maar het pad een stukje verleggen kan wel. Wij zijn verantwoordelijk voor de opleiding, en in het bestaande model is best meer nucleaire mogelijk. Een brede basis met een goede nucleaire differentiatie is mogelijk. Met een stuk kliniek zoals we dat ooit hadden. Want intensieve samenwerking met de oncoloog is essentieel voor verdere introductie van radionuclidentherapie. De nucleair radioloog moet op de hoogte zijn van docetaxel en PARP remmers, en van de bijwerkingen. Want dan begrijpt hij waarom de patiënt lutetium PSMA therapie wil.

Samenwerking maakt je sterker, we zijn geen eiland in het ziekenhuis. Zoek je collega's van de radiologie op en praat met ze. Een gedeelde koffiekamer is een goede stap in een gedeelde toekomst. ♦

Jules Lavalaye

N.B. het aforisme hieronder was gelukkig eenmalig nodig. Ik ben blij dat het Tijdschrift weer op papier verschijnt. "Ceterum censeo, periodicum in charta apparere debere"

Maxima Medisch Centrum

E. Medaer, MD en S. Poort, MD

Het ziekenhuis

Máxima MC is een middelgroot STZ-ziekenhuis in de Brainportregio (Noord-Brabant) en heeft twee locaties: Eindhoven en Veldhoven. Het ziekenhuis verzorgt een gebied voor ruim een miljoen inwoners en er werken bijna vierduizend medewerkers. Het ziekenhuis is ontstaan op 1 januari 2002 uit een fusie van het voormalige Diaconessenhuis en het Sint-Joseph ziekenhuis.

Onze dienst door de jaren heen

Aanvankelijk werden zowel in Eindhoven als in Veldhoven conventionele nucleaire onderzoeken uitgevoerd. In 2021 werd de SPECT camera in Eindhoven vervangen door een tweede SPECT/CT op locatie Veldhoven. Hiermee werden beide sites gecentraliseerd in Veldhoven. Vroeger had Veldhoven een hotlab, maar later is dit ontmanteld waardoor het team maximaal ingezet kon worden voor patiëntgerichte taken. De PET begon in Veldhoven in een mobiele PET bus, tot in 2016 de PET/CT werd geïnstalleerd. De huidige afdeling staat nu volledig in Veldhoven en bestaat uit twee SPECT/CT's (GE Optima 640, 2015, en Siemens Symbia Intevo Bold 1412, 2021) en een PET/CT (GE Discovery 710, 2016). Met de verbouwing en plaatsing van de nieuwe SPECT/CT in 2021 waren beide SPET/CT's naast elkaar gepositioneerd met een gezamenlijke bedieningsruimte. Daarnaast zijn er ruimtes beschikbaar voor het uitvoeren van poliklinische therapieën en inspanningsonderzoeken. Er zijn thans drie verslagruimtes gelegen aan de gang naast de SPECT/CT bedieningsruimte. De PET/CT zal als



Figuur 1. Het oude Diaconessenhuis aan de Parklaan werd gevestigd in 1940 in de villa Elsheim (bouwjaar 1906). Na de verhuizing in 1966 werd een volledig nieuw ziekenhuis aan de Ds. Theodor Fliednerstraat in Eindhoven gevestigd, het huidige Máxima Medisch Centrum.



Figuur 2. Een ambulance rijdt weg bij het oude Sint-Joseph ziekenhuis aan de Aalsterweg in Eindhoven.

eerstvolgende vernieuwd worden. Máxima MC bouwt aan de toekomst door strategische vastgoedplannen die zorgen voor een ziekenhuis dat klaar is voor de zorg van de toekomst. Het realiseren van een nucleair plein is onder de aandacht. Op deze manier kan alle nucleaire apparatuur bij elkaar staan, waardoor effectievere inzet van mensen en middelen mogelijk is.

Aanvankelijk werden de conventionele onderzoeken verslagen door radiologen. In 2000 startte de eerste nucleair geneeskundige op de afdeling. In 2020 is de huidige vakgroepvoorzitter Sharon Poort begonnen. In 2025 werd de vakgroep versterkt met een Belgische nucleair geneeskundige, Eva Medaer, en een physician assistant (PA), Shirley van der Neut. Sandra Smits maakt als primus inter pares deel uit van het jonge nucleaire team. Jolanda Kolsteren is als afdelingshoofd aan het team verbonden.

Anno 2026 werken er op onze afdeling twee nucleair geneeskundigen, een PA en acht laboranten (waarvan vier ook op de radiologie). Een klinisch fysicus, een apotheker en het afdelingsmanagement zijn nauw betrokken bij de afdeling. Via de Fontys Hogeschool Eindhoven volgt er jaarlijks een derde- of vierdejaars student de duale opleiding MBRT op de afdeling nucleaire geneeskunde. Ook andere geïnteresseerden, zoals bijvoorbeeld apothekers in opleiding, cardiologen in opleiding en coassistenten krijgen de kans om kennis te maken met nucleaire geneeskunde.

Samenwerking en ontwikkeling

Beide nucleair geneeskundigen en de PA hebben de intentie om actief te worden in commissies en werkgroepen binnen en buiten het ziekenhuis. De afdeling nucleaire geneeskunde richt zich



Figuur 3. Hoofdingang Máxima MC locatie Veldhoven.



Figuur 4. Een gedeelte van het huidige team bij onze PET/CT.

op voortdurende optimalisatie, verbeteringen en innovatie. Zo draagt de afdeling bij aan lopende (multicenter) onderzoeken in het ziekenhuis.

De afdeling is voor de medewerkers

ook kwalitatief interessant omdat ze bijdraagt aan de achttien STZ erkenningen, onder andere door leverfunctieberekeningen voor leverchirurgie en FDG-PET bij longoncologie. Tevens is Máxima

MC een ENETS Center of Excellence, waarvoor de nucleaire geneeskunde de diagnostiek faciliteert middels DOTA-PET en deelneemt aan het MDO. Nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek en therapie worden op de voet gevolgd en er wordt hierover in de regio samen gesproken.

Er worden sinds een aantal jaren PSMA-PET/CT's verricht. In 2024 is een KARL automatisch uitvuilsysteem aangeschaft, zodat er makkelijker en efficiënter kan worden gewerkt. Zo kunnen we vlotter inspelen op nieuwe ontwikkelingen in PET radiofarmaca. Recent werd ook ^{18}F choline voor het opsporen van bijschildklieradenomen aan ons aanbod toegevoegd. Het arsenaal van radionuclidentherapie in Máxima MC beslaat benigne poliklinische schildkliertherapie (^{131}I), therapie voor ossale metastasering (^{223}Ra en ^{153}Sm) en gewrichtstherapie (^{90}Y). De implementatie van [^{177}Lu]Lu-PSMA wordt regionaal onderzocht.

Visie en toekomstperspectief

Onze afdeling nucleaire geneeskunde speelt een cruciale rol in de diagnostiek en therapie binnen de regionale gezondheidszorg, met name voor het speerpunt oncologie in Máxima MC. Derhalve beslaat onze visie voor de komende jaren borging van continuïteit van zorg en kwaliteit, rekening houdend met de productie, financiën, patiënten, medewerkers, logistiek en kwaliteit. Daarnaast wordt aansluiting gezocht bij het Integraal Zorgakkoord (IZA) en de netwerkzorg binnen de ziekenhuizen in Noord-Brabant. Door innovatie, samenwerking en efficiëntie te combineren, zorgen we voor hoogwaardige en toegankelijke nucleaire geneeskunde binnen de regio. Het Integraal Zorgakkoord biedt hierbij kansen om zorg betaalbaar en kwalitatief hoogstaand te houden. Met een sterke focus op netwerkzorg kunnen we onze impact vergroten en

de patiëntenzorg verder verbeteren. Daarnaast ambieert de vakgroep ook meer samenwerking in de regio, met als doel synergie.

Conclusie

We zijn enthousiast over de verbouwplannen voor onze nieuw afdeling, zodat we in de toekomst met nog meer plezier in een moderne en efficiënte omgeving kunnen werken. De structurele verschuiving naar meer complexe klinische zorg resulteert in een toegenomen vraag naar hoogwaardige beeldvorming en therapie. Dit zorgt voor interessante uitdagingen op zowel het gebied van protocollen, als van radiofarmaca. We kijken uit naar verdere regionale samenwerkingen en versterking van ons team. ♦



Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer
T: 0475 59 71 51
F: 0475 59 71 53
E: info@kloosterhof.nl
I: www.kloosterhof.nl

Hoofredacteur

dr. B.F. Bulten
b.bulten@skbwinterswijk.nl
dr. J.M.H. de Klerk
johndeklkerk@gmail.com

Redactie

drs. B. Bosveld (eindredactie)
drs. J. Emmering
drs. E. Ghariq
dr. D. Henssen
drs. E.C. Owers
dr. S.M.B. Peters
MA K. Poelma-Tap
dr. M. Pool
dr. A.J. Poot
dr. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie

drs. Anuska Muijres
T: 0475 597151
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 worden aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 48

Nummer 2: 24 juni 2026
Nummer 3: 23 september 2026
Nummer 4: 23 december 2026

Aanleveren kopij, jaargang 48

Nummer 2: 1 mei 2026
Nummer 3: 1 augustus 2026
Nummer 4: 1 november 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.

Cursus- en congresagenda

2026

14th ECCN - European Conference on Clinical Neuroimaging

23 - 25 Mrt, 2026, Ghent, Belgium, <https://www.euroccn.com/>

16^e Prostate Cancer Academy

14 Apr, 2026, Kasteel de Hooge Vuursche, Baarn, <https://www.bureau-prevents.nl/congres/16e-prostate-cancer-academy>

BNMS Annual Spring Meeting 2026

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

NMN Symposium 2026: Precision Medicine

7 - 8 Mei, 2026, Vienna, Austria, <https://www.nmn-society.org/>

56th ANZSNM ASM - Annual Scientific Meeting

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

Blaaskanker Congres 2026: de blaas in de spotlight

20 Mei, 2026, Hotel Theater Figi, Zeist, <https://www.bureau-prevents.nl/congres/blaaskanker-congres-2026>

Radiologendagen, Stralend goud, 125 jaar trots

28 - 29 Mei, 2026, Noordwijkerhout, <https://radiologen.nl/nieuws/stralend-goud-125-jaar-trots>

ISRS 2026: Vivid Horizons: Illuminating the Future of Radiosurgery

31 May - 3 Jun, 2026, Sydney, Australia, <https://isrscongress.org/>

SNMMI 2026: Discover our latest molecular imaging innovations

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

Wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst NVNG 2026

19 Jun, 2026, Hilversum, <https://excelcs.nl/event/nvng-voorjaarscongres-2026/>

Nucleaire Geneeskunde Symposium

26 Jun, 2026, Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft, <https://reinierdegraaf.nl/agenda/nucleaire-geneeskunde-symposium/>

ICIS 2026 - 25th International Cancer Imaging Society Meeting

23 - 25 Sep, 2026, The Europa Hotel Belfast, Northern Ireland, <https://icimatingsociety.org.uk/events/annual-conference/>

EANM 2026 - 39th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

17 - 21 Oct, 2026, Vienna, Austria, <https://eanm.org/congress-scientific-events/eanm26/>

Wetenschappelijke najaarsbijeenkomst NVNG 2026

20 Nov, 2026, <https://nvng.nl/agenda/wetenschappelijke-najaarsbijeenkomst-nvng-2026/>

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen.

Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire

Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl



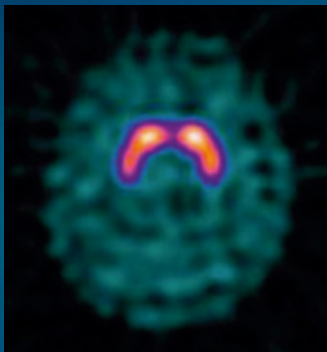
GE HealthCare

Data-powered detection For a diagnosis you can count on

DaTSCAN™
IOFLUPANE (123I)

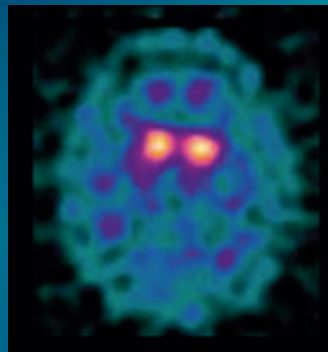
DaTQUANT™
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

Established imaging with DaTSCAN™ Powered by DaTQUANT™



NORMAL SCAN
No evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK



ABNORMAL SCAN
Visual evidence of striatal neurodegeneration

VERKORTE BIJSLUITER DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

Voor volledige 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 waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële 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 overgevoelighedsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanmiatiegeneesmiddelen 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 toegeende 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, methylfenidat, modafinil en fentermine. Serotonine-heropname-remmers 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, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol and 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 van 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.

© 2025 GE HealthCare.

DaTQUANT and 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

Click here to register for access to
our educational webinar platform

<http://bit.ly/4gdloxB>

**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