

Interview met Mark Konijnenberg

Dosimetrie als hobby

Mark, ik weet dat je vooral vooruit wilt kijken in plaats van terugkijken op je carrière, maar na zo'n indrukwekkende loopbaan kunnen we een beetje retrospectie natuurlijk niet overslaan. Hoe kijk je terug op je werkende leven?

Ik denk uiteindelijk succesvol, maar tijdens mijn loopbaan was dat niet altijd even duidelijk. Toen ik begon in de nucleaire geneeskunde was er geen duidelijk dosimetrie model beschikbaar, dus dat ging je als fysicus dan maar zelf opstellen. Dat was een pioniersstatus, die ook gepaard gaat met wat onzekerheid. Maar door (ook internationaal) mensen te zoeken die kunnen helpen, en daarmee een netwerk op te bouwen, lukte het toch om betrouwbare modellen op te stellen. Het hielp in eerste instantie ook niet dat ik een bedrijfsachtergrond had, dat wekte wel achterdocht... maar door gestaag door te gaan is het toch gelukt om die barrière te overbruggen. Toen de researchafdeling bij Mallinckrodt werd opgeheven moest ik op zoek naar een nieuwe werkplek, en toen ik eenmaal mijn positie kreeg bij het ErasmusMC was het natuurlijk automatisch gedaan met de achterdocht: ik was weer 'een van hen'.

Door de internationale samenwerking werd ik steeds meer gevraagd om deel te nemen aan gremia als EANM en MIRD. Dat heb ik ervaren als zeer waardevol om gezamenlijk te komen tot consensusmodellen. Tot die tijd vond iedereen namelijk zijn eigen wiel uit en vond iedereen zijn eigen wiel perfect. Het veld was erg klein, je kende iedereen bij naam, en toch werd er weinig gediscussieerd. Dat zag ik op een gegeven moment wel kantelen. Het besef daalde in dat het

opstellen van modellen niet alleen een technische keuze is, je moet ook weten met welke andere belangrijke aspecten je rekening moet houden. Het daarover eens worden vond ik erg leuk en relevant, er kwamen eindelijk discussies op gang. Ik begon (zoals de meeste fysici) ontzettend verlegen, een typische nerd! Maar op een gegeven moment ontdekte ik dat ik het ook heel leuk vond om te presenteren, al helemaal als je daarmee discussie kunt induceren en meningen naar voren kunt krijgen.

Wat heeft de periode in het bedrijfsleven bij Mallinckrodt je geleerd, en heb je die ervaring ook in kunnen zetten in je tijd in het Erasmus MC?

Bij Mallinckrodt was de filosofie dat je binnen je project je eigen patent moest ontwikkelen. Echter veel fysische modellen zijn niet patenteerbaar. Dat maakte het soms lastig om mijn eigen meerwaarde aan te tonen, zeker in een researchafdeling. Maar men had mij wel nodig om de dosimetrie tabellen in de bijsluiters van nieuwe farmaca op te stellen, dus daar had ik zeker meerwaarde!

Een van de nieuwe projecten ging over Y90-DOTATOC. Hiervoor waren geen dosimetrie modellen beschikbaar, maar gelukkig beseften men wel dat de dosis naar de nieren relevant was omdat toxiciteit op de loer lag. Daarbij heb ik toen geholpen om een betrouwbaar dosimetrie model op te stellen. We waren in eerste instantie zoekende naar de juiste grensdosis voor toxiciteit. Na mijn berekeningen stelden we die voor de studie op 27 Gy. Dat bleek uiteindelijk een goede grens te zijn om toxiciteit in kaart te brengen! Op een gegeven moment ontstond het idee om Lu177 te gebruiken in plaats van Y90, omdat het door de

lagere energie en kortere beta-range geschikter zou kunnen zijn voor kleine metastasen. Ook dat bleek een erg goed plan. Bij de verdere ontwikkeling hiervan ben ik na mijn tijd bij Mallinckrodt nog betrokken gebleven via het ErasmusMC, dus dat was zeker relevante ervaring die ik meenam.

Hoe heb jij het veld zien ontwikkelen? Zowel qua wetenschappelijke vooruitgang, maar ook qua collega's en (internationale) projecten?

Er is nu een veel duidelijkere vraag naar dosimetrie en interesse in de bijbehorende nauwkeurigheid van voorspellingen. Tegenwoordig is daar vaak in de ontwikkelingsfase van nieuwe tracers al aandacht voor, dat was vroeger wel anders. Dat wil overigens niet zeggen dat er nu altijd logische keuzes gemaakt worden, bijvoorbeeld voor combinaties van tracers en bepaalde nucliden die een halfwaardetijd of dracht hebben die niet helemaal past bij de toepassing. De relatie tussen dosimetrie en radiobiologie komt ook veel meer naar voren. Er is veel meer erkenning dat de radiobiologie voor radionuclidentherapie echt anders is dan voor externe bestraling. Je moet veel meer rekening houden met waar de tracer precies terecht komt in het lichaam, tot op het niveau van specifieke functionele onderdelen van organen of verdeling over een tumor. Dat is echt essentieel anders dan een externe bundel. Dit komt vooral naar voren in combinatietherapieën, die ook steeds meer voorkomen. Dan moet je goed kunnen begrijpen hoe die verschillende doses bij elkaar komen. Daar zit nog een flinke kennislacune, maar daar is nu meer aandacht voor en er wordt veel samenwerking



gezocht tussen de disciplines en onderzoek naar gedaan. Uiteindelijk zal empirische kennis hier ook een belangrijke bijdrage aan leveren: gewoon door te doen kom je erachter hoe iets werkt!

Je hebt door de jaren heen behoorlijk wat PhD studenten en postdocs begeleid, en bent daarmee nog steeds actief. Hoe ervaar je dat en hoe lang denk je daar nog mee door te gaan? Neem je nog steeds nieuwe PhD studenten aan?

Ik geniet er inderdaad nog steeds van om met PhD studenten te overleggen. Om te zien hoe hun onderzoek verloopt, en dan te kijken wat we kunnen aanpassen om de resultaten nog beter te maken. Daarbij helpt het dat ik goed weet wat in het verleden al is uitgezocht en wat dus waarschijnlijk wel of niet gaan werken, of wat juist de moeite is om verder uit te zoeken. Ik heb altijd PhD studenten (gehad) die enthousiast zijn, waardoor ik nog elke keer verrast wordt door de spontane ideeën waar ze mee komen. Dan vind ik het leuk om zo'n wild idee om te buigen naar iets tastbaars, of soms juist mee te gaan daarin!

Tijdens je afscheidssymposium waren er presentaties van veel internationale collega's waarmee je

veel hebt samengewerkt. Je werd flink in het zonnetje gezet! Hoe kijk je terug op deze dag?

Als ik dit aan het begin van mijn carrière had meegemaakt zou ik verlegen de zaal uit gelopen zijn, zo in het middelpunt van de belangstelling staan vond ik toen echt niet leuk. Nu heb ik er echt van genoten! Er was een grote verscheidenheid aan onderwerpen die gepresenteerd werd, waardoor ook mooi naar voren kwam dat ik met veel verschillende disciplines aan uiteenlopende projecten heb samengewerkt. Door de krachten te bundelen konden we echt het beste uit het onderzoek halen en dat werd tijdens deze dag mooi duidelijk.

Hoe ziet volgens jou de toekomst van radionuclidetherapie en dosimetrie eruit? En wat is er nodig om daar te komen?

Ik denk dat we uiteindelijk in een situatie moeten komen waarin duidelijk is wat een patiënt specifiek aan straling nodig heeft om de (gemetastaseerde) ziekte succesvol en binnen veilige grenzen te kunnen behandelen. Daarbij komen we er waarschijnlijk ook achter dat radionuclidetherapie als monotherapie niet altijd succesvol zal zijn, en zal meer naar combinatietherapie gekeken worden. Door meer kennis te vergaren over de

radiobiologie kunnen we er hopelijk achter komen wat in welke situatie de ideale combinatietherapie is. Op het gebied van dosimetrie zelf is er zeker nog een verbeteringslag te maken, vooral op het gebied van microdosimetrie. Daarmee kun je op kleine schaal in kaart brengen wat de dosis is, en dit bijvoorbeeld relateren aan specifieke orgaanschade zoals nierschade op deelniveau. Ook met de huidige beenmergdosimetrie modellen gokken we nu maar een beetje wat er gebeurt. Door hier betere modellen voor te ontwikkelen op kleine schaal, kunnen we veel meer leren over dosis-effectrelaties, en dat is denk ik essentieel.

Qua logistiek kost het uitvoeren van patiënt-specifieke dosimetrie veel tijd, ook voor de patiënt. Dat wordt vaak genoemd als bottleneck voor klinische toepassing van individuele dosimetrie, maar ik denk dat dit idee misschien wat overtrokken is. Als we de toegevoegde waarde kunnen aantonen beweegt de logistiek vanzelf mee. Bovendien helpt de technologische ontwikkeling ons hierbij. Denk bijvoorbeeld aan de ontwikkeling van ring-SPECT systemen waarmee total body SPECT en SPECT met lage telstatistiek veel haalbaarder worden. Of farmacokinetische modellen die kunnen helpen om op basis van slechts een of enkele scans een voorspelling te kunnen doen van de te verwachten dosis. Kortom, er verandert op allerlei vlakken nog best veel, waardoor ik denk dat het veld gestaag vooruit zal blijven gaan!

Zijn er verder nog dingen die je kwijt wilt?

Zorg dat je met plezier aan de gang gaat en ontwikkel je eigen ideeën, dat is het allerbelangrijkst. Ik zie nu vaak collega's die denken binnen de kaders van een standaardmodel of een consensus, maar soms moet je ook wilde ideeën uitwerken! ♦