



**NVS Voorjaarssymposium**  
**30 april 2021**  
**'Nucleaire Geneeskunde online'**

## **Programma**

08.30 uur	Ontvangst online deelnemers
09.15 - 09.45 uur	Algemene ledenvergadering
10.00 uur	Start symposium
10.00 - 10.15 uur	NG in NL <i>Lioe-Fee de Geus-Oei (LUMC, Leiden)</i>
10.15 - 10.45 uur	Potentiële blootstelling van derden <i>Douwe Siegersma (RIVM, Bilthoven)</i>
10.45 - 11.00 uur	Korte pauze
11.00 - 11.30 uur	Borgen van veiligheid bij (nieuwe) nucleair geneeskundige therapieën <i>Barbara Godthelp (ANVS, Den Haag)</i>
11.30 - 11.45 uur	Korte pauze
11.45 - 12.15 uur	Over Lu-177 <i>Wout Breeman</i>
12.15 - 13.15 uur	Lunchpauze
13.15 - 13.45 uur	Patiëntendosimetrie in de nucleaire geneeskunde <i>Mark Konijnenberg (Erasmus MC, Rotterdam)</i>
13.45 - 14.00 uur	Korte pauze
14.00 - 14.30 uur	Medische toepassingen van alfastralers <i>Gilles Stormezand (UMCG, Groningen)</i>
14.30 - 14.45 uur	Korte pauze
14.45 - 15.15 uur	Productie van alfa-stralers <i>Yulia Buchatskaya (NRG, Petten)</i>
15.15 - 15.30 uur	Korte pauze
15.30 - 16.00 uur	Het terugslagprobleem <i>Robin de Kruijff (RID, Delft)</i>
16.00 - 16.15 uur	Korte pauze
16.15 - 16.45 uur	Naar een agenda en platform nucleaire technologie en straling <i>André van der Zande</i>
16.45 uur	Afsluiting



## Korte samenvattingen van de voordrachten

### ***NG in NL - Lioe-Fee de Geus-Oei***

Tijdens deze presentatie zal een korte inleiding gegeven worden over de basisprincipes van nucleaire geneeskunde en het gebruik van nucleair geneeskundige technieken voor diagnostiek en therapie. Er zal ingegaan worden op de huidige situatie, waarbij een overzicht gegeven zal worden van soort en aantal verrichtingen en de daarvoor benodigde radionucliden. Het aantal nucleair geneeskundige verrichtingen is de afgelopen 20 jaar aanzienlijk gestegen, door een toename in aantal mogelijkheden ten gevolge van innovaties op het gebied van zowel apparatuur als radiofarmaca. De sensitiviteit en resolutie van PET en SPECT-camera's is sterk verbeterd, en vanwege de huidige hybride aard van de technieken (combinatie met CT of MRI) wordt naast moleculaire en functionele informatie, ook anatomische / morfologische informatie verkregen. Tenslotte zal er een klein doorkijkje gegeven worden naar wat de toekomst op korte en middellange termijn ons brengen zal. Er zitten meerdere veelbelovende theranostics in de pijplijn, waarbij gebruik gemaakt wordt van dezelfde set aan moleculen voor diagnose (gelabeld aan  $\gamma$  of positron emitter) en therapie ( $\beta$  of  $\alpha$  emitter of het koude farmacon in therapeutische doses). Indien dezelfde moleculen gebonden worden aan een fluorescent label, dan kan de tracer gebruikt worden voor image guided surgery. Verbetering van intra-operatieve tumor detectie en tumor delineatie kan leiden tot meer radicale resecties en een betere overleving. Ook zullen PET en SPECT scans steeds meer een centrale rol gaan spelen in het nemen van essentiële behandelbeslissingen. Personalized medicine is het kernwoord voor nu en in de toekomst en nucleaire geneeskunde speelt daarbij een sleutelrol.

### ***Potentiële blootstelling van derden - Douwe Siegersma***

Patiënten kunnen in een ziekenhuis radioactieve stoffen toegediend krijgen, bijvoorbeeld om een ziekte te behandelen. Dit leidt niet alleen tot blootstelling van de patiënt zelf, maar mogelijk ook van behandelend medisch personeel en andere mensen in de omgeving van de patiënt. Daarnaast is het mogelijk dat een patiënt korte tijd na behandeling overlijdt. Mensen die bij de uitvaart betrokken zijn, kunnen dan blootstaan aan straling. Om deze blootstellingsrisico's zo laag mogelijk te houden, kan de behandelend arts bij ontslag van de patiënt leefregels meegeven. Hiervoor zijn aanbevelingen beschikbaar, die zich voornamelijk richten op behandelingen met jodium-125 en jodium-131. In de afgelopen jaren zijn echter nieuwe therapieën op de markt gekomen met andere radionucliden. Welke leefregels zouden patiënten mee moeten krijgen als zij deze therapieën ondergaan? En – mocht een patiënt overlijden – wat is dan de potentiële stralingsbelasting van mensen die betrokken zijn bij de uitvaart?

Het RIVM heeft een methodiek ontwikkeld waarmee de effectieve dosis van derden kan worden berekend in bovenstaande scenario's. Om de noodzaak en het effect van eventuele maatregelen te illustreren is dit gedaan voor blootstellingsscenario's waarin de patiënt leefregels wél of juist níét naleeft. Hieruit blijkt dat leefregels voor langdurige handelingen zoals slapen of scholing meest effectief zijn voor de reductie van de stralingsbelasting van betrokkenen.

Daarnaast is voor verschillende behandelingen onderzocht wat de potentiële stralingsbelasting van betrokkenen is in het geval een patiënt binnen korte tijd na toediening van de radioactiviteit overlijdt. Deze is voor familie en vrienden het hoogst als het een behandeling van schildklierkanker met jodium-131 betrof (in de orde van 2 mSv). Voor deze behandeling vonden we ook de hoogste



**NVS Voorjaarssymposium**  
**30 april 2021**  
**'Nucleaire Geneeskunde online'**

lokale, equivalente huiddosis: deze kon voor werknemers van een crematorium circa 180 mSv zijn. De effectieve dosis van omwonenden van een crematorium was in geen geval hoger dan 10 µSv.

De ontwikkelde methodiek en de bovenstaande resultaten kunnen het aanpassen of opstellen van aanbevelingen en richtlijnen ondersteunen.

***Borgen van veiligheid bij (nieuwe) nucleair geneeskundige therapieën - Barbara Godthelp***

Inleiding:

In de nucleaire geneeskunde (NG) worden radioactieve stoffen gebruikt voor de diagnostiek en behandeling van ziekten, zoals prostaat- of schildklierkanker. Na de behandeling is de patiënt een stralingsbron vanwege de in het lichaam achtergebleven radioactiviteit. Vooral na ontslag van deze met radioactieve stoffen behandelde patiënten kunnen personen in de omgeving van de patiënt aan deze 'bron' worden blootgesteld. In diverse rapporten van de International Commission on Radiological Protection (ICRP), Europese Commissie en de toenmalige ministeries van VROM en SZW, zijn voorstellen gedaan voor dosisbeperkingen na behandeling met <sup>131</sup>-jodium met als doel deze personen in de omgeving van de patiënt tegen deze blootstelling te beschermen en zo veiligheid bij NG-therapieën te kunnen borgen. Dit is vertaald in de 'Aanbevelingen gebruik therapeutische hoeveelheden radionucliden'. NG-patiënten krijgen op basis hiervan na ontslag uit het ziekenhuis leefregels mee om de blootstelling van personen in zijn/haar omgeving te begrenzen en zoveel als redelijkerwijs mogelijk te beperken. Hierin zijn ook regels opgenomen voor het geval de patiënt kort na de behandeling overlijdt. Deze leefregels zijn afgeleid van de voorgestelde dosisbeperkingen en beogen dat deze dosisgrenswaarden niet worden overschreden. Momenteel worden de 'Aanbevelingen gebruik therapeutische hoeveelheden radionucliden' die de basis vormen voor de leefregels geactualiseerd om ook leefregels mee te kunnen geven na behandeling met andere radionucliden dan alleen <sup>131</sup>-jodium. De resultaten van RIVM-onderzoeken die de blootstelling van derden in kaart bracht na NG-therapie worden daarin meegenomen.

Normstelling verzorgenden van patiënten die zijn behandeld met radioactieve stoffen en leden van de bevolking:

De blootstelling van verzorgers van patiënten die zijn behandeld met radioactieve stoffen is gecategoriseerd als een medische blootstelling in het besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming. Voor de stralingsbescherming van deze verzorgers kan de minister van VWS dosisbeperkingen en nadere regels vaststellen. Voor de blootstelling van leden van de bevolking, die niet betrokken zijn bij de verzorging maar die wel kunnen worden blootgesteld, kan de minister van IenW naast de vastgestelde dosislimieten, dosisbeperkingen vaststellen.

De ANVS en het ministerie van VWS volgen momenteel een traject om dosisbeperkingen voor verzorgers, die zijn gebaseerd op internationale publicaties, vast te kunnen stellen en deze uiteindelijk vast te kunnen leggen in wet- en regelgeving. Daarbij wordt uitgegaan van dosisbeperkingen voor verzorgenden van 1 mSv, 3 mSv en 15 mSv per behandeling voor respectievelijk kinderen tot en met 10 jaar, volwassenen en personen van 60 jaar en ouder. Voor leden van de bevolking zal een dosisbeperking van 0,3 mSv per gebeurtenis gebaseerd op EC-publicatie RP 97 worden voorgesteld om ook deze uiteindelijk vast te kunnen leggen.

Overlijden kort na behandeling radioactieve stoffen:

Het RIVM-onderzoek heeft laten zien dat de potentiële stralingsbelasting voor naasten, artsen, werknemers in de uitvaartbranche en leden van de bevolking na het overlijden van een NG-patiënt beneden de daarvoor geldende dosislimieten blijft wanneer voldoende maatregelen worden genomen en opgevolgd. Alleen in enkele specifieke situaties vindt mogelijk overschrijding plaats van



**NVS Voorjaarssymposium**  
**30 april 2021**  
**'Nucleaire Geneeskunde online'**

de handdosis van werknemers van een crematorium. Daarnaast wordt voor een aantal radionucliden de vrijstellingsgrens overschreden als de hoeveelheid activiteit in de overledene of in de as na crematie wordt beschouwd. Momenteel is nog onduidelijk hoe de dosis van niet betrokken leden van de bevolking ten gevolge van het uitstrooien van as moet worden bepaald en beoordeeld.

Bij het opstellen van criteria om te beoordelen of een crematie kort na behandeling met radioactieve stoffen plaats kan vinden zijn de in de wet- en regelgeving vastgelegde dosislimieten voor werknemers, leden van de bevolking en voor verzorgenden leidend. Bij optimalisatie telt in de ALARA-afweging het belang van de nabestaanden zwaar mee, als dosislimieten overschreden dreigen te worden moeten passende maatregelen getroffen worden. Als een recent met radioactieve stoffen behandelde patiënt overlijdt is het van belang crematie- en begrafenisspecifieke scenario's door te rekenen en zo te borgen dat de stralingsdosis voor derden en het milieu daarbij onder de daarvoor vastgestelde dosiscriteria blijft. Dit wordt momenteel verder uitgewerkt. Door periodiek te monitoren of er nieuwe of gewijzigde therapieën gebruikt worden in de NG en deze door te rekenen met de RIVM-systematiek zorgen we dat stralingsveiligheid ook bij nieuwe NG-therapieën geborgd blijft in de toekomst.

***Patiëntendosimetrie in de nucleaire geneeskunde - Mark Konijnenberg***

***Medische toepassingen van alfastralers - Gilles Stormezand***

Gerichte alfa-therapie is de medische toepassing van alfastralers, radioactieve isotopen die alfa-partikels uitzenden. Het heeft ten doel om systemisch straling af te geven, selectief op kankercellen, terwijl systemische bijwerking worden geminimaliseerd, en kan leiden tot aanvullende behandelopties voor verschillende vormen van kanker.

Theoretisch gezien, leidt de emissie van hoogenergetische alfa-partikels met een korte dracht tot complexe dubbelstrengs DNA breuken, met celdood als gevolg. Tot op heden is er geen resistentiemechanisme tegen alfastralers bekend, of wordt er onderzoek naar uitgevoerd. Met het uitzenden van de alfa-partikels met korte dracht, wordt het cytotoxische effect beperkt tot kankercellen en de direct omliggende tumormicro-omgeving, terwijl het schadelijke effect tot het normale weefsel zoveel mogelijk wordt beperkt. Door de hoge mate van radiobiologische effectiviteit van alfa-partikels, vergeleken met beta-partikels, zijn er minder partikels nodig om celdood te bewerkstelligen. Om klinisch effectief bij de behandeling van kanker te kunnen zijn, moeten alfastralers een korte halfwaardetijd hebben, hetgeen de langetermijn blootstelling aan straling zal beperken, en het mogelijk maakt om deze isotopen voor klinisch gebruik te produceren, prepareren en toe te dienen.

Vooralsnog is Radium-223 gelabeld dichloride ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) de enige commercieel beschikbare vorm van gerichte alfa-therapie, welke is goedgekeurd voor de behandeling van castratie-resistent en naar de botten uitgezaaide prostaatkanker. Door het bewezen overlevingsvoordeel van  $^{223}\text{RaCl}_2$  bij patiënten met castratie-resistent en naar de botten uitgezaaide prostaatkanker, zijn meerdere klinische onderzoeksprojecten naar het gebruik van andere gerichte alfa-therapieën bij verschillende vormen van kanker gestart.

In deze voordracht zal worden stilgestaan bij deze veelbelovende vorm van radionuclidentherapie, hetgeen de mogelijkheid kan bieden om mechanismen van therapie-resistentie door voorgaande behandelingen kan passeren. Indien beschikbaar, zal de effectiviteit van de verbindingen worden



NVS Voorjaarssymposium  
30 april 2021  
'Nucleaire Geneeskunde online'

toegelicht. Onderstaande tabel geeft een onvolledig overzicht van de thans beschikbare verbindingen, en bij welke vormen van kanker deze worden toegepast en onderzocht.

**Productie van alfa-stralers - Yulia Buchatskaya**

Targeted alpha-particle therapy (TAT) is the most rapidly developing field in nuclear medicine and radiopharmacy. The principle of TAT is based on the selective targeting of malignant cells using tumor-specific carrier molecules, e.g. monoclonal antibodies, synthetic peptides, linked to alpha-emitting radionuclides. Due to the high linear energy transfer, (LET ~ 100 keV/mm) of alpha particles and their short path length in human tissue (40–90 mm) such radio-immuno-conjugates have the potential of delivering a highly cytotoxic radiation dose to the tumor cells while sparing normal body tissues. The basic advantage of TAT over commonly used  $\beta$  – emitting radionuclides therapy lies in the irradiation of fewer cancer cells, micrometastases, or tumors by emission of a single alpha particle or by a cascade of heavy alpha particles. The most promising  $\alpha$ -emitters are  $^{212}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 60$  min),  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 46$  min),  $^{223}\text{Ra}$  ( $T_{1/2} = 11.4$  days),  $^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 10$  days) and  $^{212}\text{Pb}$  ( $T_{1/2} = 10.6$  h; *in vivo* generator of  $^{212}\text{Bi}$ ). However, the difficulty of obtaining  $\alpha$ -emitting radionuclides and the lack of an adequate raw-material supply are impediments to the large-scale adoption of radioimmunotherapy in medical practice. For this reason, radioimmunotherapy methods are of limited use.

Due to increased demand for radioactive raw materials, NRG together with various partners has established FIELD-LAB – a collaboration to accelerate the development of new nuclear medicines and to get them to the market. The FIELD-LAB team selected  $^{212}\text{Pb}$  as one of the key isotopes for TAT by evaluating technical achievability and the potential for medical use.  $^{212}\text{Pb}$  is generated in the decay chain of  $^{228}\text{Th}$ , which is produced by neutron irradiation of  $^{226}\text{Ra}$  targets in a nuclear reactor in Petten. After the  $^{228}\text{Th}$  is extracted from the irradiated material, it is a radioactive source that continuously generates  $^{212}\text{Pb}$  through radioactive decay.  $^{212}\text{Pb}$  is generated by extracting it from the intermediate decay product  $^{224}\text{Ra}$ , which can be extracted from the  $^{228}\text{Th}$ . In the presentation, we will focus on the development of an automated process for extraction of  $^{228}\text{Th}$  and  $^{224}\text{Ra}$  to deliver  $^{212}\text{Pb}$ -samples for R&D purposes and eventually, (pre-)clinical trials.

**Het terugslagprobleem - Robin de Kruijff**

Wereldwijd groeit de interesse in het gebruik van therapeutische radionucliden voor gepersonaliseerde medicatie gestaag. Het is aangetoond dat het gebruik van tumor-specifieke moleculen patiënten een grotere overlevingskans geeft met minder bijwerkingen. Op dit moment worden bij de meeste gerichte interne therapieën nog bètastralers toegepast, maar er wordt in het onderzoek, inclusief klinische trials, steeds vaker naar het gebruik van alfa's gekeken. Alfadeeltjes hebben een aantal grote voordelen ten opzichte van bèta's, waaronder een veel kortere dracht en hogere lineaire energieoverdracht (LET). Hierdoor kunnen ze apoptose in cellen induceren zonder schade aan het omliggende gezonde weefsel toe te brengen. Slechts een paar alfadeeltjes door een celkern zorgen al voor voldoende dubbelstrengsbreuken om de cel te doden. Ook in Nederland wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar het gebruik van alfastralers.  $^{223}\text{Ra}$  wordt al routinematig gebruikt in de kliniek, en in een aantal instituten worden (pre)klinische studies met  $^{225}\text{Ac}$  en  $^{213}\text{Bi}$  verricht. Een van de meest veelbelovende alfastralers is  $^{225}\text{Ac}$ , die met een halfwaardetijd van 10 dagen en het uitzenden van 4 alfadeeltjes vervalt tot een stabiel isotoop. Deze lange halfwaardetijd zorgt voor voldoende tijd om naar de tumor te gaan, en de 4 alfa's geven een hoge dosis af. Tijdens het alfa verval van een isotoop ontvangt de dochternuclide echter een terugslagenergie van ongeveer 100 keV. Dit is vele malen hoger dan de energie van de chemische



**NVS Voorjaarssymposium**  
**30 april 2021**  
**'Nucleaire Geneeskunde online'**

bond waarmee het aan het tumor-zoekende molecuul vast zit, waardoor het altijd zal loskoppelen (zie figuur). Hierdoor kan het dochter molecuul, die in het geval van  $^{225}\text{Ac}$  zelf nog middels uitzending van 3 alfa's vervalst tot een stabiel isotoop, ophopen in gezond weefsel en dit vervolgens bestralen. In een aantal preklinische studies is aangetoond dat deze losgeslagen dochters inderdaad kunnen zorgen voor ongewenste schade aan bijvoorbeeld gezonde nieren, en er wordt in verscheidene onderzoeksgroepen gewerkt aan nanodragers die de dochter nucliden bij de tumor vast kunnen houden. Ondertussen wordt dit isotoop wel gewoon toegepast in de kliniek, waar het zeer veelbelovende resultaten laat zien. Prostaat kanker patiënten met uitzaaiingen die zelfs niet meer reageerden op  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapie reageerden wel positief op  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA therapie, en werden in sommige gevallen zelfs genezen. Tijdens deze voordracht zal ik verder ingaan op het teruglageffect en in hoeverre dit nu echt een probleem is. Een ding is zeker, gezien hun veelbelovende klinische toepassingen zal het onderzoek naar alfastralers in de toekomst alleen nog maar toe nemen!

***Naar een agenda en platform nucleaire technologie en straling - André van der Zande***

Hoe je ook over nucleaire energie en de toepassing van ioniserende straling moge denken, het is niet meer weg te denken uit de wereld waarin we leven. Ook al zou Nederland consequent blijven vasthouden aan het sluiten van zijn kerncentrale, dan nog gaan een groot aantal landen in Europa er mee door. Incidenten met straling houden zich niet aan landsgrenzen, zoals we zelfs bij het Fukushima incident in Japan hebben gezien (het RIVM kon in mijn periode de overtrekkende stralingspiek meten). Het is daarom van groot belang dat we in Nederland voldoende hoogwaardige experts opleiden en aanstellen om tot wetenschappelijk onderbouwde standpunten te kunnen komen en voldoende kennis en slagkracht te houden bij incidenten. Een vitale en hoogwaardige kennisbasis en kennisinfrastructuur is cruciaal voor ons land en die kennisbasis- en kennisinfrastructuur is in de versukkeling aan het raken als we niet tijdig ingrijpen. Daarbij kan de vitale medische sector met zijn grote interesse voor medische toepassingen van isotopen en ioniserende straling als voorbeeld en trekpaard dienen. Om onze unieke positie in de wereld van nucleaire technologie en straling vast te kunnen houden en daarbij ook de nucleaire veiligheid en stralingsbescherming te kunnen blijven borgen, zal meer samenwerking en coördinatie tussen alle betrokkenen in ons land nodig zijn. Tevens is een impuls nodig om de dynamiek van krimp en verslechtering te stoppen en om te keren.

Het is hoopgevend te zien dat alle betrokkenen in de sector, de kenniswereld, en bij de Rijksoverheid de urgentie voelen om beter samen te werken en om samen een impuls aan dit cruciale kennisveld te geven. Daarom heb ik het vertrouwen dat de voorstellen die onze commissie doet tot uitvoering kunnen en zullen komen. De drie meest betrokken ministeries zullen daarbij tot een gemeenschappelijke Kennisagenda moeten komen die een beleidsmatig publiek kader kan bieden waarbij het voorgestelde nationale kennisplatform zijn coördinerende en initiërende rol kan vervullen. Zonder een (tijdelijke) financiële impuls zal het ook niet gaan. We spreken dan over substantiële maar niet onoverkomelijke bedragen voor alle beoogde financiers.

Het was een vreugde om samen met Carolien, Bert, en Vincent dit plan te mogen opstellen.