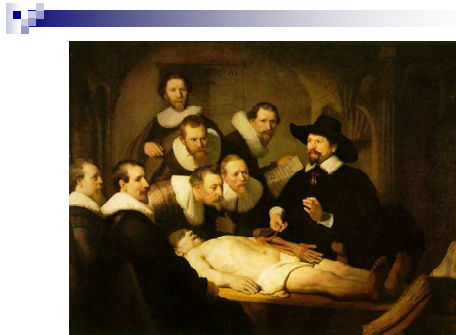


Inaugurele rede van Prof. dr. N.H. Hendrikse, uitgesproken bij de ambtsaanvaarding van de leerstoel Klinische Radiofarmacologie aan VU/Umc. De rede is uitgesproken op 13 maart 2014.

De Beeldspraak van het Geneesmiddel

Mijnheer de rector, dames en heren,

U kent allen het gezegde “lets tot de verbeelding laten spreken”. Dat dit gezegde juist is, blijkt wel uit het feit dat beelden soms meer kunnen zeggen dan woorden. Beelden spréken tot de verbeelding. We zien dat bijvoorbeeld ook terug in de geschiedenis, waar belangrijke gebeurtenissen vaak afgebeeld worden.



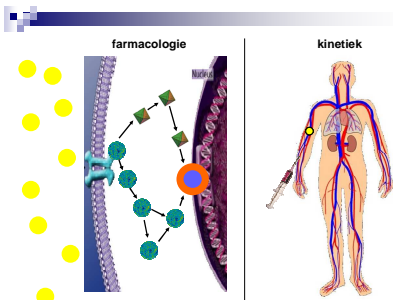
Denkt u maar aan het schilderij van Rembrandt van Rijn, getiteld: “de anatomische les”, geschilderd in 1632. Rembrandt gaf de chirurgijns weer bij een anatomische les op een lichaam van een man, die waarschijnlijk ter dood gebracht was, omdat hij een jas gestolen had. De studenten staan en zitten rondom een tafel, waarop de overleden man ligt, terwijl Dr Nicolaes Tulp onderwijs geeft.

Ook foto's hebben vaak meer zeggingskracht dan ooit in woorden uitgedrukt zal kunnen worden.



Als we kijken naar deze foto bijvoorbeeld, zou ieder woord, wat toegevoegd wordt om uitleg te geven, de kracht van de foto ontnemen. Het beeld op zichzelf, zegt al genoeg. Door bepaalde gebeurtenissen in vroeger tijden vooral op schildersdoek en in deze tijd vooral op foto vast te leggen, kan de betrokkenheid bij het betreffende onderwerp zienderogen toenemen.

Daarom ook de titel van mijn rede: “De Beeldspraak van het Geneesmiddel”. Door middel van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie wil ik u geneesmiddelontwikkeling en onderzoek aanschouwelijk maken.

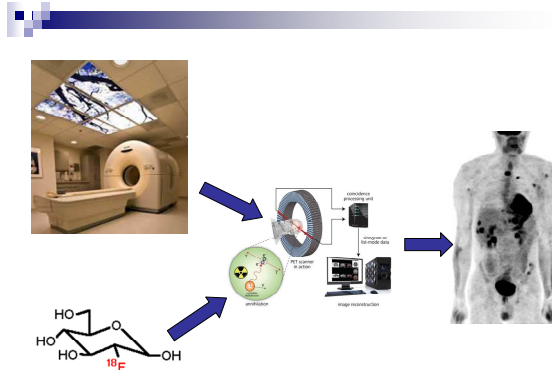


Binnen het vakgebied van de klinische radiofarmacologie bestuderen we vooral de farmacologie, en de farmacokinetiek van radiofarmaca,

ofwel radioactief gelabelde geneesmiddelen. We bestuderen dus enerzijds de wisselwerking en interacties van radioactief gelabelde geneesmiddelen met weefsels en organen (radiofarmacologie), en anderzijds bestuderen we hoe radioactief gelabelde geneesmiddelen door het lichaam verwerkt worden (radiofarmacokinetiek). Vragen als “hoe verdeelt een radiofarmacon zich in het lichaam” “hoe gedraagt het zich”, “waar en hoe grijpt een radiofarmacon aan in de mens” zijn vragen, die met behulp van klinisch radiofarmacologisch onderzoek bestudeerd worden. De antwoorden, die deze onderzoeken opleveren verschaffen ons kennis over welk geneesmiddel voor welke ziekten bruikbaar is, in welke doseringen en welke bijwerkingen er mogelijk optreden, wanneer een dergelijk middel aan een patiënt gegeven wordt. Om de radiofarmacologie en farmacokinetiek in het menselijk lichaam te kunnen volgen, maken we gebruik van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie.

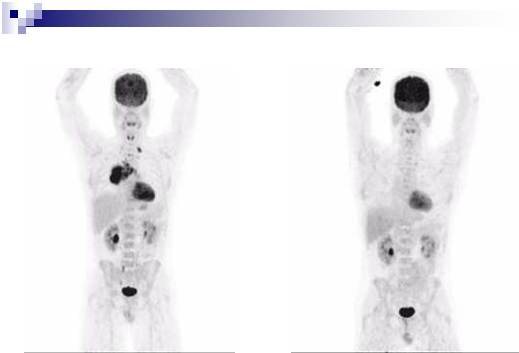
Omdat klinisch farmacologisch onderzoek de kern vormt van het onderzoek binnen de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek, is de leerstoel Klinische Radiofarmacologie ondergebracht bij genoemde afdeling. Hierbij is er een zeer intensieve samenwerking met de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde.

Positron emissie tomografie



Positron emissie tomografie, ook wel afgekort als PET, is een imaging techniek, waarbij gebruik wordt gemaakt van een radioactief gelabelde stof, ook wel radiofarmacon of tracer genoemd. Het farmacologisch en farmacokinetisch gedrag van deze tracers kunnen met beelden in de tijd vastgelegd worden. Daarom is het met PET mogelijk om (patho)fysiologische processen in het lichaam te volgen en zeer vroegtijdig afwijkingen in het lichaam op te sporen. De eerste tracer, die met behulp van PET werd bestudeerd, was fluor-18 gelabeld glucose. Dit radioactief gelabelde suikermolecuul bleek uitstekend geschikt om tumoren te visualiseren in het lichaam, hetgeen tot op de dag van vandaag van grote klinische betekenis is bij de behandeling van kankerpatiënten. Tumoren gebruiken namelijk door hun hoge celdeling ook veel glucose. Deze tumorcellen nemen daarom graag glucose op. Fluor-18 gelabeld glucose, ook wel afgekort als FDG, wordt ook snel opgenomen door tumorcellen, zodat middels een zogenaamde hotspot te zien is waar een tumor zich bevindt. Wanneer tijdens of ná behandeling met chemotherapie een

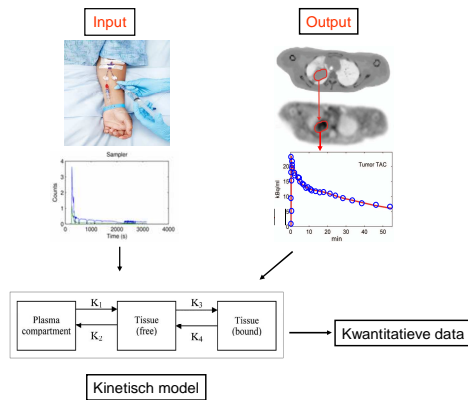
FDG scan wordt gemaakt, is ook te zien of een tumor gegroeid, verkleind of uitgezaaid is.



Deze dia laat met behulp van een FDG PET scan de resultaten van een behandeling met chemotherapie zien. Het beeld links is een scan vóór start van de behandeling. Het beeld rechts is een FDG scan, gemaakt nadat de patiënt 10 weken behandeld is met chemotherapie. U ziet dat er minder tumoren zichtbaar zijn, hetgeen erop duidt dat de behandeling tot dan toe succes heeft.

Met behulp van FDG PET scans is het voor de oncoloog mogelijk om een objectief oordeel te geven of de ingezette therapeutische behandeling voor de patiënt zinvol is of dat een andere strategie wellicht beter is om de patiënt te behandelen.

Zoals ik hier geschetst heb, heeft FDG PET zich sterk bewezen als onmisbaar klinisch diagnosticum bij de behandeling van patiënten. Echter, ook op andere terreinen lijkt PET een zeer belangrijke bijdrage te leveren. Ik doel hierbij op geneesmiddelontwikkeling, targeting en monitoring van geneesmiddelen.



Bij dergelijk onderzoek is het van groot belang om niet alleen visueel de beelden te beoordelen, maar deze ook te kwantificeren door een kinetisch model te ontwikkelen, die het gedrag van een radiofarmacon in het lichaam kwantitatief beschrijft. We kunnen dan kwantitatief bepalen waar het geneesmiddel terechtkomt, hoe het opgenomen wordt in tumoren en hoe het radioactieve geneesmiddel zich gedraagt op of in cellen. Hiermee wordt inzicht verkregen in de werkzaamheid van de stof. Ik zou daarbij willen refereren aan de oratie van collega Boellaard getiteld: "het is van belang te meten wat je ziet en te zien wat je meet".

Tot zover de beschrijving van positron emissie tomografie en de mogelijkheden van deze techniek in het kader van geneesmiddelonderzoek.

Echter, om te begrijpen wat de waarde is van PET voor het geneesmiddelonderzoek, is het noodzakelijk om kort het traject van geneesmiddelontwikkeling te schetsen.

Geneesmiddelontwikkeling



Het traject van geneesmiddelontwikkeling is vaak een lange weg, die moeilijk begaanbaar is, omdat er onderweg diverse hobbels genomen moeten worden. Daarbij is het nog maar de vraag of we op die hobbelige weg niet halverwege stranden.



Hoe ziet een dergelijk traject er nu uit? Na preklinische screening van een potentieel geneesmiddel, volgt een klinisch traject, waarbij 4 fasen onderscheiden worden. In fase 1 wordt de veiligheid van het

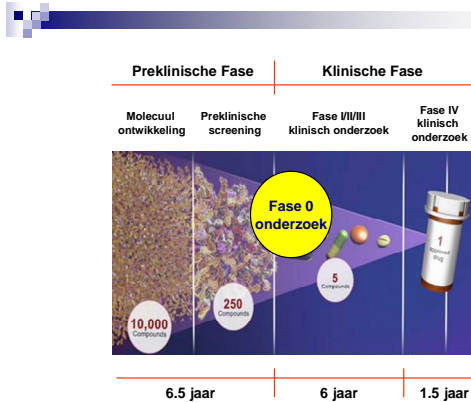
geneesmiddel bestudeerd in meestal gezonde proefpersonen. In fase 2 wordt de werkzaamheid van het potentiële geneesmiddel bestudeerd. Als het middel voldoende veilig is in fase 2, nemen zieke mensen de plaats in van de gezonde. Het doel is nu om te kijken of het middel ook echt werkt tegen de ziekte. Vaak wordt het middel vergeleken met het middel met een al bestaande behandeling.

Bij voldoende resultaat in fase 3 volgt registratie van het middel als officieel geneesmiddel. Artsen mogen het middel nu gaan voorschrijven. In de vierde fase worden de effecten en bijwerkingen van het geneesmiddel op de lange termijn gevolgd.

Het zal duidelijk zijn, dat dit traject een tijdrovend en geldverslindend traject is. Het gemiddelde ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel is 10-15 jaar, terwijl de daarbij behorende kosten gemiddeld ongeveer 1-2 miljard Euro bedragen. Daarbij is de verwachting, dat iedere 5 jaar de kosten zullen verdubbelen. Daarnaast behaalt slechts 1 op de 10.000 moleculen, dat in eerste instantie een potentieel geneesmiddel leek te zijn, de eindstreep. Ontwikkeling van vele potentiële geneesmiddelen moet gestopt worden wegens diverse oorzaken, zoals ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen.

Gelet op de kosten, de tijd, en het risico op falen, is het van groot belang, dat in een zo vroeg mogelijk stadium inzicht is in het al dan niet slagen van de ontwikkeling van een potentieel geneesmiddel. Daarom is het belangrijk, dat we al inzicht hebben in de farmacologie en farmacokinetiek van het geneesmiddel, zelfs vóórdat er überhaupt een fase I studie wordt opgestart, de zogenaamde fase 0.

First in Man/Fase 0 microdosing studies als nieuw paradigma in klinische research



Bij fase 0-onderzoek, voorafgaand dus aan fase 1 onderzoek, wordt een zeer kleine dosis van slechts 1/100 van de verwachte farmacologisch actieve dosis, met een maximum van 100 microgram toegediend aan vrijwilligers of patiënten. Dergelijke studies worden ook wel *microdosing* studies genoemd. Het doel van dergelijke onderzoek is om te onderzoeken of de farmacokinetische en farmacologische profielen van de nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen aan de verwachtingen voldoen. Met behulp van fase-0 onderzoek is het mogelijk om 1. het farmacologisch mechanisme van het geneesmiddel te bestuderen; 2. de juiste patiënten te selecteren op basis van aanwezige biomarkers in het lichaam; 3. vast te stellen wat de therapeutische dosering van het potentieel nieuwe middel is (door kwantitatieve meting van de receptor bezetting); 4. de verdeling van geneesmiddelen in verschillende weefsels en organen te bepalen.

PET imaging studies zijn bij uitstek geschikt om dergelijk fase 0 onderzoek uit te voeren.

Fase-0 onderzoek zou de kosten en tijd, die gepaard gaan met geneesmiddelenonderzoek, drastisch kunnen reduceren. Hierdoor kan een geneesmiddel sneller beschikbaar komen voor klinische behandeling of diagnostiek. Uiteindelijk zal implementatie van fase 0 onderzoek dus moeten leiden tot een efficiëntere en goedkopere ontwikkeling van effectieve en veilige geneesmiddelen. Inmiddels hebben de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau de European Medicines Agency (EMA) richtlijnen ontwikkeld, die de toepassing van fase-0-onderzoek mogelijk maken.

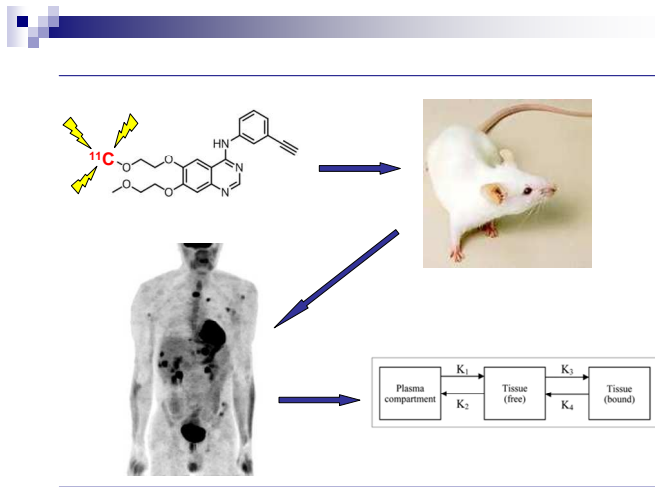
Multidisciplinair onderzoek



Het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek met behulp van positron emissie tomografie, kan alleen plaatsvinden indien er een goede samenwerking is tussen verschillende betrokken disciplines. Gelukkig hebben wij een uitstekende samenwerking tussen de onderzoeksgroepen van radiofarmacologie, radiochemie, onder leiding van Bert Windhorst, preklinische imaging, onder leiding van

Guus van Dongen en klinische fysica, onder leiding van Adriaan Lammertsma en Ronald Boellaard.

Wanneer op basis van farmacologische kenmerken een keuze is gemaakt voor de labeling van een radiofarmacon, wordt door radiochemici een geschikte syntheseroute ontwikkeld



Expertise op dit gebied ligt vooral bij de analisten van het Radionucliden Centrum Martien Mooijer, Johan van den Hoek, Pieter Klein, Rolph van Kooij, Dennis Laan, Anneloes Rijders en Annemiek van Zuylen. Monoklonale antilichamen worden gesynthetiseerd door Danielle Vugts, Kevin Adamzek, Kanar Al-Mafraji, Marije Bolijn, Joey Muns en Thijs Nell.

Na ontwikkeling van het radiofarmacon, wordt deze preklinisch bestudeerd binnen de sectie preklinische imaging, uitgevoerd door Carla Molthoff, Inge de Greeuw en Esther Kooijman. Het doel van een dergelijke preklinische evaluatie is om *in vivo* een eerste indruk te krijgen hoe zo'n radiofarmacon zich farmacokinetisch en farmacologisch gedraagt. Ook krijgen we een idee hoe het

geneesmiddel afgebroken, ofwel gemetaboliseerd wordt in het lichaam. Analyses voor deze metabolietstudies worden opgezet door Henri Greuter, Kevin Takkenkamp en Marissa Rongen, onder leiding van Robert Schuit. Indien uit preklinische studies blijkt, dat het radiofarmacon de beoogde targets kan visualiseren, wordt dit middel verder ontwikkeld voor humane toepassing en bereid voor toediening aan patiënten. Deze bereidingen worden uitgevoerd door Ellie Kemper, Amara Oosterbaan, Jolanda Hoogkamer, Suzanna Foddis en Annemiek van Alphen.

Na de synthese van het radiofarmacon is het beschikbaar om klinisch farmacologisch onderzoek in mensen (fase 0 studies) uit te voeren. Dit alles uiteraard na toestemming van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc). Dit onderzoek wordt uitgevoerd door de onderzoeksgroep klinische radiofarmacologie, in nauwe samenwerking met diverse medisch specialisten binnen of buiten het VUmc. Met Jaap Rijneveld, Jan Heimans, Philip de Witthamer, Egbert Smit, Erik Thunnissen, Willemien Menke, Henk Verheul, Neeltje Steeghs (werkzaam in het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam) en Thomas Würdinger is inmiddels een uitstekende klinische samenwerking gerealiseerd.

De radiofarmacologische data worden kwantitatief geanalyseerd middels het ontwikkelen van een optimaal kinetisch model. Kennis op dit terrein ligt vooral bij onze klinisch fysici Maqsood Yakub, Mark Huisman, Eline Verwer en Ronald Boellaard.

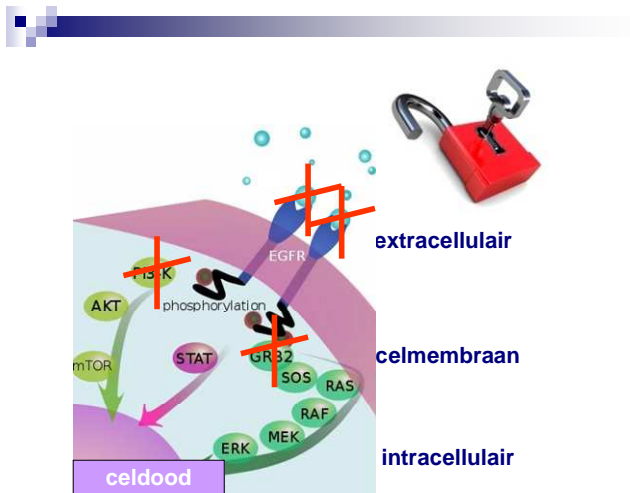
Good Manufacturing Practice



Uiteraard moeten de humaan gebruikte radiofarmaca veilig zijn voor patiënten. Om de kwaliteit en veiligheid van een geneesmiddel te waarborgen, dient een geneesmiddel ontwikkeld en geproduceerd te worden volgens een nauwkeurig omschreven en gevalideerd productieproces. Dit wordt “Good Manufacturing Practice”, vrij vertaald als “goede manier van produceren” genoemd. Radiofarmaca worden volgens de Geneesmiddelenwet gedefinieerd als geneesmiddel. Daarom dienen zij ook aan alle voorwaarden te voldoen, die volgens genoemde wet aan een geneesmiddel gesteld worden. Vanwege het feit, dat radiofarmaca geneesmiddelen zijn, mogen zij ten behoeve van klinisch onderzoek alleen geproduceerd worden, wanneer een research instituut in het bezit is van een zogenaamd GMP-certificaat. Dit certificaat wordt uitgereikt door de Inspectie voor de Gezondheidszorg, indien volgens GMP-richtlijnen een geneesmiddel is ontwikkeld en wordt geproduceerd. Recent heeft de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde opnieuw een GMP hercertificering behaald. Om onze laboratoria op GMP-niveau te houden, heeft Rob Klok als kwaliteitsfunctionaris een cruciale rol.

Het is belangrijk dat geneesmiddelen, waaronder radiofarmaca, volgens vigerende GMP richtlijnen worden gesynthetiseerd. Alleen dan kan de kwaliteit van het product en de veiligheid van de patiënt voldoende geborgd worden. Echter, er dient voor gewaakt te worden dat hier een regime wordt toegepast, passend bij een type geneesmiddel, dat slechts in kleine volumina, en met een korte houdbaarheid worden toegepast. Het is dan ook onnodig om industriële GMP normen op te leggen bij de productie van radiofarmaca.

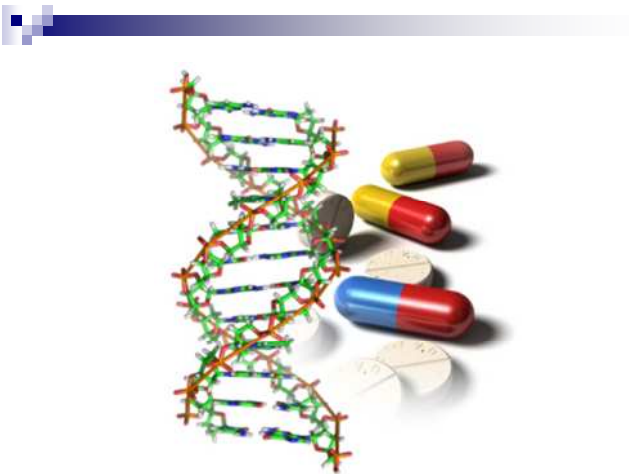
Receptorkinetiek en drug targeting



Na toediening van een radiofarmacon aan een patient, verdeelt het zich over het lichaam, zoals ik eerder al aangaf (farmacokinetiek). Daarna grijpt het in het lichaam aan op receptoren, volgens een sleutel-slot principe. Zoals een sleutel exact moet passen op een slot, moet een radiofarmacon exact passen op een receptor. Kleine moleculen binden vooral aan het intracellulaire deel van een receptor, terwijl grote moleculen vooral binden aan het extracellulaire deel.

Na binding aan een receptor, wordt een zogenaamde pathway geblokkeerd, die leidt tot remming van een farmacologisch proces in de cel. Zo kan bijvoorbeeld een tumorcel doodgaan, wanneer een geneesmiddel aangrijpt op een receptor en de achterliggende pathway geremd wordt, uiteindelijk leidend tot de dood van een tumorcel.

Receptor mutatie analyse

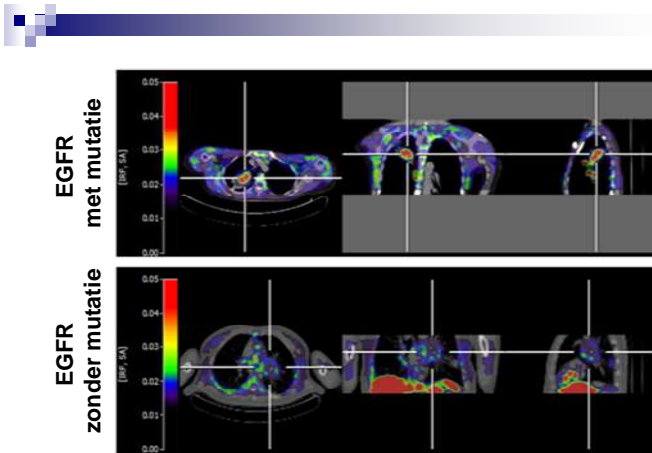


Onze biomedische kennis heeft de laatste decennia een enorme ontwikkeling ondergaan. Denkt u maar aan de ontdekking van de basisstructuur van DNA tot het in kaart brengen van de volledige genomen van de mens. Al deze kennis is van grote waarde bij de ontwikkeling of de juiste toepassing van geneesmiddelen. Indien genetische karakteristieken in het DNA van een patiënt bepaald kunnen worden, is het veelal mogelijk om patiënten steeds gericht te gaan behandelen. Bij deze behandeling op maat, wordt de medicatie niet meer gegeven op basis van een ziekte van het orgaan, maar de patiënt wordt behandeld op basis van veranderingen in het DNA, die uiteindelijk leiden tot een ziekte. Zo kunnen bijvoorbeeld

twee patiënten, die beiden longkanker hebben, toch behandeld worden met verschillende geneesmiddelen, terwijl twee patiënten met kanker van verschillende organen, toch dezelfde medicamenteuze behandeling krijgen. We noemen dit *personalized medicine*, therapie op maat.

Maar veranderingen in het gen voor de expressie van receptoreiwitten, kunnen ertoe leiden dat geneesmiddelen minder goed óf juist beter aan de receptor kunnen binden. Het resultaat is dat het geneesmiddeleffect slechter of juist beter zal zijn. U zult begrijpen, dat dit belangrijke kennis is om een patiënt farmacotherapeutisch zo optimaal mogelijk te behandelen.

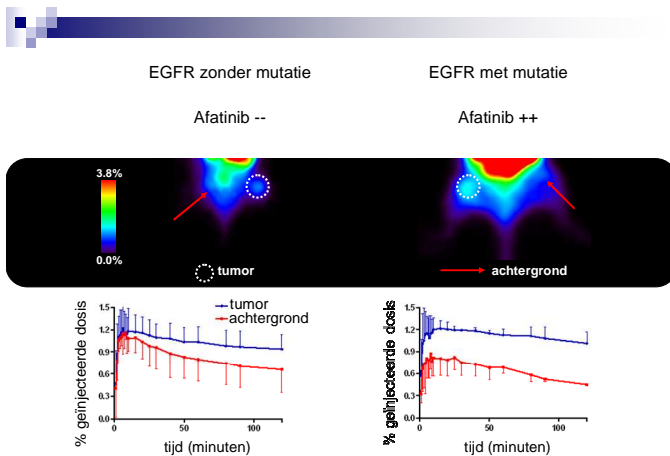
Ik wil dit verduidelijken aan de hand van het volgende voorbeeld. Bij de behandeling van longkankerpatiënten is het van groot belang, dat zogenaamde “epidermal growth factor receptoren”, ook wel afgekort met EGFR-receptoren op de tumorcel aanwezig dienen te zijn. Alleen dan kunnen bepaalde geneesmiddelen aangrijpen op deze receptor en zo de receptor ook activeren, uiteindelijk leidend tot een farmacologische respons. Dit geneesmiddel kan nog beter en efficiënter aangrijpen op receptoren, die een conformatie verandering hebben ondergaan ten gevolge van een genetische mutatie. De sleutel past als het ware nog beter in het slot.



Bahce et al. Clinical Cancer Research 2013

Idris Bahce, longarts en promovendus binnen onze groep, heeft onderzoek uitgevoerd in patiënten met longkanker, waarin een gemuteerde of een niet-gemuteerde vorm van EGFR expressie aanwezig was. Hij gaf deze patiënten radioactief gelabeld erlotinib. Erlotinib is een geneesmiddel, dat aangrijpt op de EGFR receptor en daarmee pathways blokkeert, die de overleving en groei van tumorcellen remmen. Patiënten met de gemuteerde EGFR expressie hadden aanzienlijk meer opname dan de patiënten met een niet-gemuteerde vorm van de receptor. Ook liet de behandeling met erlotinib een betere klinische respons zien in de de gemuteerde groep dan in de niet gemuteerde groep. Dergelijke resultaten leren ons, dat PET imaging een belangrijke bijdrage kan leveren aan receptor mutatie analyse, waarna adequaat geanticipeerd kan worden om een patiënt zo snel mogelijk de juiste farmacotherapeutische behandeling te geven. Op deze wijze kunnen PET studies een prediktieve waarde hebben ten aanzien van de keuze van de juiste farmacotherapie.

Selectie van de juiste patiënt, waarbij deze zo snel mogelijk met het juiste geneesmiddel behandeld wordt, kan bijdragen aan belangrijke maatschappelijke thema's in de huidige samenleving, zoals kostenreductie van de gezondheidszorg en verbetering van de kwaliteit van leven. Kosten kunnen bespaard worden doordat een patiënt zo snel mogelijk door middel van de juiste geneesmiddeldiagnostiek met de juiste medicatie behandeld wordt, hetgeen ook de kwaliteit van leven zal verbeteren.



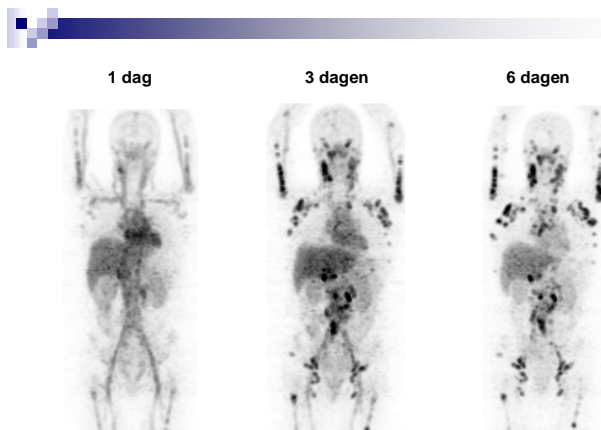
Poot, Slobbe et al.

Recent is het nieuwe geneesmiddel afatinib geregistreerd voor de behandeling van longkanker bij patienten met een EGFR mutatie. Dit middel grijpt ook aan op EGFR tyrosine kinase, waarbij er een grotere affiniteit is voor de gemuteerde vorm dan voor de niet gemuteerde vorm. Tot zover dus vergelijkbaar met erlotinib. Echter, met dat verschil ten opzichte van erlotinib, dat afatinib onomkeerbaar gebonden blijft, terwijl erlotinib na enige tijd weer loslaat. Bij een irreversibele binding wordt de achterliggende pathway voortdurend geremd. Om dit aan te tonen, hebben Alex Poot en Paul Slobbe afatinib radioactief gelabeld en proefdierstudies uitgevoerd. Het blijkt

uit dierexperimenteel onderzoek dat in tumoren, waar EGFR gemuteerd is, er een betere binding is van gelabeld afatinib, hetgeen nu in klinische studies verder bestudeerd zal worden.

Farmacotherapeutische monitoring

Om te controleren of we een patiënt optimaal farmacotherapeutisch behandelen, is het belangrijk dat we weten óf er wel receptoren zijn, waarop het geneesmiddel aan kan grijpen. Als dat zo is, is de inzet van een bepaalde therapie een goede keuze. Als dat niet zo is, kan er toch beter voor een ander geneesmiddel gekozen worden om de patiënt te behandelen.

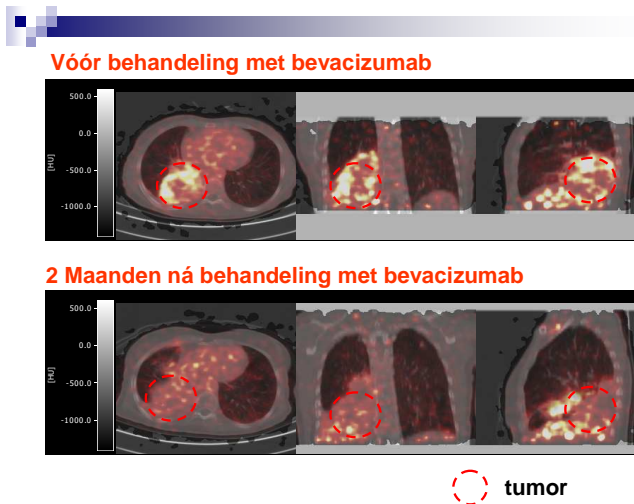


Van Dongen in samenwerking met Muylle, Patrick Flamen, Brussels

Voor deze patiënt met uitgezaaid folliculair non-Hodgkin lymfoom, een bepaalde vorm van lymfklierkanker, is de keuze gemaakt voor behandeling met het monoklonaal antilichaam rituximab. Maar op basis waarvan is deze keuze gemaakt? Na toedienen van ^{89}Zr -gelabeld rituximab, dus rituximab, gelabeld met het PET isotoop

zirconium-89, ziet u dat tumoren overal zichtbaar zijn. Dit betekent dat er binding mogelijk is van dit geneesmiddel aan tumoren. Daaruit is geconcludeerd dat behandeling met het klinisch gebruikte monoklonaal antilichaam rituximab wellicht een adequate therapeutische aanpak zal zijn. Opnieuw een voorbeeld van *personalized medicine*.

Wanneer er een keuze voor een farmacotherapeutische behandeling gemaakt is, moet óók gecontroleerd worden of het inderdaad de juiste keuze geweest is. Dit wordt ook wel therapie monitoring genoemd. PET kan hierbij opnieuw behulpzaam zijn.



Het volgende voorbeeld zal dit verduidelijken. De longarts heeft voorgesteld om een patiënt met longkanker te behandelen met het monoklonale antilichaam bevacizumab. Om zo snel mogelijk de juiste therapeutische strategie te bepalen, is een PET scan uitgevoerd met het radioactief gelabelde bevacizumab. In het tumorweefsel was een significante hoeveelheid opname zichtbaar van het radiofarmacon,

hetgeen erop duidde, dat behandeling van deze patiënt met bevacizumab geïndiceerd was. Twee maanden na behandeling met het bevacizumab is er opnieuw een PET scan uitgevoerd met het radioactief gelabelde bevacizumab. Op de scan was opname van radioactiviteit in de tumor nog steeds aanwezig, maar die was aanzienlijk minder. Dit was een aanwijzing, dat de tumor aan het afsterven was. Dus is besloten om de farmacotherapie met bevacizumab bij deze patiënt voort te zetten.

Dit is een duidelijk voorbeeld van de waarde van PET imaging om farmacotherapeutische behandelingen te monitoren.

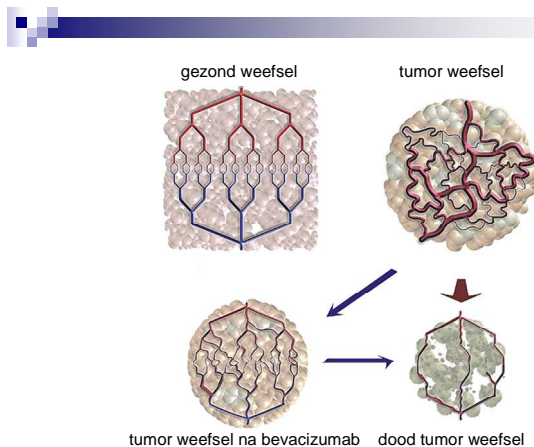
Effecten van co-medicatie



Bij ernstig gecompliceerde ziekten komt het zelden voor, dat het gebruik van slechts één geneesmiddel voor een patiënt voldoende is. Het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd is vaak noodzakelijk. We spreken hier van co-medicatie. Tussen deze middelen kunnen interacties ontstaan. Deze kunnen chemisch van aard zijn, maar er kunnen ook fysiologische interacties optreden.

Hierbij heeft het ene geneesmiddel zodanige effecten op de fysiologie, dat dit nadelig is voor de farmacologie en farmacokinetiek van één of meerdere andere geneesmiddelen. Het risico voor de patiënt is dan aanwezig, dat hij niet optimaal behandeld wordt. PET kan in dit kader van grote waarde zijn om de farmacotherapeutische behandeling in het geval van co-medicatie te optimaliseren. Ik wil dit illustreren aan de hand van het volgende onderzoek, dat binnen onze groep is uitgevoerd door Astrid van der Veldt. Zij is vorig jaar gepromoveerd op onder andere deze studie.

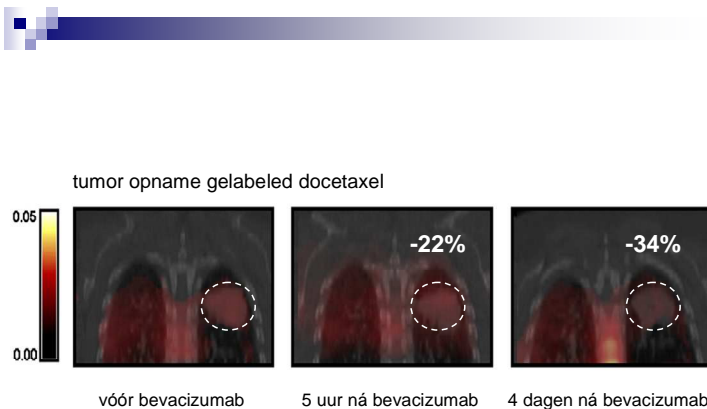
Bij de behandeling van kankerpatiënten staat een arsenaal aan medicatie ter beschikking. Afhankelijk van het type tumor wordt een keuze gemaakt. Eén van de geneesmiddelen, die hiervoor beschikbaar is, is de groep van monoklonale antilichamen. Tot die groep behoort onder andere het geneesmiddel bevacizumab, reeds eerder genoemd.



RK Jain. Nature Medicine, 2001

Er werd gehypothetiseerd dat dit middel bloedvaten, die in tumorweefsel chaotisch georganiseerd zijn, weer kan normaliseren,

zodat er min of meer weer een normaal bloedvatstelsel ontstaat. Als het bloedvatstelsel genormaliseerd is, zou daardoor ook het aanbod van medicatie aan tumorweefsel beter verlopen. Dus als bevacizumab samen met een chemotherapeuticum aangeboden wordt aan een tumor, wordt het chemotherapeuticum beter opgenomen, hetgeen leidt tot een betere tumor respons. Dit was de verwachting.



Van der Veldt et al. Cancer Cell 2012

Echter, PET imaging onderzoek laat het tegendeel zien. Nadat bevacizumab gegeven was aan een longkankerpatiënt, is kort daarna het radioactief gelabelde chemotherapeuticum docetaxel toegediend. De opname van het radioactieve docetaxel in de tumor was significant lager in áánwezigheid van bevacizumab dan in áfwzigheid van dit monoklonaal antilichaam.

Dit voorbeeld laat duidelijk de meerwaarde en het belang zien van PET imaging bij het bestuderen van de effecten van co-medicatie op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. PET imaging kan dan ook

een belangrijke rol spelen bij de optimalisatie van doseringsschema's bij polyfarmacie patiënten.

Bovenstaande voorbeelden laten zien wat de kracht is van PET imaging voor farmacotherapeutische behandeling van de juiste patiënt, met het juiste geneesmiddel, in de juiste dosering, en in het juiste doseringsschema. Het is *personalized medicine*, ofwel farmacotherapie op maat.

Onderwijs en Opleiding



Voor verdere ontwikkeling van het vakgebied klinisch radiofarmacologie is goed onderwijs absoluut noodzakelijk. Alleen daardoor kan voldoende deskundigheid op het gebied van radiofarmacologie en radiofarmacie gewaarborgd worden. Het is dan ook van het grootste belang dat er voldoende aandacht geschonken wordt aan radiofarmacologie en radiofarmacie, zowel in het universitair curriculum voor farmacistudenten als in het ELOZ programma voor ziekenhuisapothekers in opleiding. Dit om te voorkomen dat vacatures voor ziekenhuisapothekers met

specialisatie radiofarmacie nóg moeilijker ingevuld kunnen worden, dan nu al het geval is. Gelukkig worden er momenteel vanuit de Special Interest Group Radiofarmacie initiatieven ontplooid om het vak van de radiofarmacologie en radiofarmacie ook in te passen in de masteropleiding van farmacistudenten. Bovendien vinden er nu intensieve overleggen plaats om het onderwijs tot het verkrijgen van het zogenaamde niveau 4 diploma, beter aan te laten sluiten op de kennis en vaardigheden, die noodzakelijk zijn in de dagelijkse praktijk.

Verder is het óók van het allergrootste belang, dat een gezamenlijk overleg tussen de besturen van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisfarmacie (NVZA) een adequate invulling geeft aan de zogenaamde manpowerplanning van radiofarmaceuten. Dit is absoluut noodzakelijk om ook in de toekomst voldoende kwantiteit en kwaliteit ten aanzien van radiofarmacie te waarborgen.

Toekomstvisie

Ik hoop, dat ik u heb laten zien wat de rol en de waarde is van PET imaging bij fase 0 onderzoek én bij *personalized medicine*. Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, kan fase 0 PET onderzoek snel antwoord geven op vragen met betrekking tot de farmacologie en farmacokinetiek van het geneesmiddel. Het is dan ook van groot belang, dat dergelijk onderzoek een significante plaats krijgt in het traject van geneesmiddelenonderzoek. Ook kan het bijdragen aan een juiste patiëntenselectie, zodat patiënten zo snel mogelijk de optimale

farmacotherapeutische behandeling op maat ontvangen. Als klinisch radiofarmacologische onderzoeksgroep willen we ons de komende jaren dan ook vooral focussen op deze twee genoemde pijlers.

Echter, om dit te kunnen realiseren, zullen een adequate infrastructuur onontbeerlijk zijn. Helaas zijn er ziekenhuizen, die besluiten om hotlabs te sluiten, omdat aanpassing van dergelijke hotlabs niet kosteneffectief zou zijn. Maar we moeten ons realiseren dat hotlabs een absoluut noodzakelijk onderdeel zijn in de keten van klinisch radiofarmacologisch en radiofarmaceutisch onderzoek én behandeling van patiënten.

Om fase 0 onderzoek in de toekomst verder gestalte te geven, is samenwerking op zowel nationaal als internationaal niveau van groot belang. Op nationaal niveau is er al een goede samenwerking op het gebied van klinisch radiofarmacologisch onderzoek tussen het VUmc, de universitair medische centra van Groningen en Nijmegen, en farmaceutische bedrijven. Er zijn inmiddels diverse zeer succesvolle gezamenlijke initiatieven ontplooid.



Ook op internationaal terrein is er de intentie om de samenwerking te intensiveren. Het European Advanced Translational Research

InfraStructure, afgekort EATRIS, is een Europees platform, dat universitaire centra helpt om geneesmiddelen en andere medische producten te ontwikkelen en uiteindelijk op de markt te brengen. Eind vorig jaar heeft de voorzitter van de Europese Commissie, de heer Barosso, de goedkeuring van EATRIS als Europese organisatie voor translationeel medisch onderzoek ondertekend.

Een belangrijk aandachtsgebied binnen EATRIS is imaging. Omdat de coördinatie van EATRIS plaatsvindt vanuit Amsterdam, biedt dit in de toekomst kansen voor VU en VUmc om op het gebied van klinisch radiofarmacologisch onderzoek een belangrijke rol te blijven vervullen. Belangrijk is hierbij ook het voornemen van het VUmc om een Imaging Instituut te bouwen.

Tot slot

Mijnheer de rector, dames en heren, aan het einde gekomen van mijn oratie, heb ik de behoefte om een aantal mensen persoonlijk te bedanken voor de steun en het vertrouwen, die zij mij altijd hebben gegeven. Maar allereerst wil ik God danken. Vanuit mijn christelijk geloof wil ik vorm geven aan het doen van wetenschappelijk onderzoek. Wetenschap en geloof vormen weliswaar een spanningsveld, dat ik óók ervaar. Maar behalve dat spanningsveld, is die combinatie naar mijn mening ook complementair aan elkaar. Eén van mijn stellingen, behorend bij mijn proefschrift, dat ik destijds verdedigde, luidt: "Natuurwetenschappelijke kennis geeft ons inzicht in Gods schepping". Deze stelling geeft voor mij tot op de dag van

vandaag de relatie tussen geloof en wetenschap weer. Zo wil ik ook invulling geven aan mijn hoogleraarschap.

Het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU Medisch Centrum wil ik hartelijk danken voor het vertrouwen, dat u in mij hebt gesteld om de nieuwe leerstoel Klinische Radiofarmacologie binnen de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek te bekleden. Dank ook aan de leden van de benoemingsadviescommissie, die mijn voordracht voor deze leerstoel positief gesteund hebben.

Vele anderen hebben mij gevormd tot wie ik ben. Allereerst wil ik mijn ouders noemen. Jullie hebben mij altijd de ruimte gegeven om de keuzes te maken, die ik wilde en daar hebben jullie ook altijd achter gestaan. Steun en belangstelling gaven en geven jullie altijd op jullie eigen manier. Daarvoor wil ik jullie hartelijk dank zeggen en ik ben daarom ook heel blij, dat jullie hier vandaag zijn.

Ook mijn schoonmoeder wil ik danken voor alles wat zij voor mij betekend heeft en nog steeds betekent. Samen met mijn schoonvader, die tijdens zijn leven actief was in het wetenschappelijk onderzoek als technisch natuurkundige, hebt u mijn belangstelling voor wetenschappelijk onderzoek verder aangewakkerd.

Op dit moment denk ik ook aan mijn goede vriend, Martin Gunter. Hij was blij toen hij van mijn benoeming tot hoogleraar hoorde en was hier graag aanwezig geweest vandaag. Maar hij heeft de strijd tegen

zijn ziekte verloren en is helaas recent overleden. Ditty, ik ben ontzettend blij dat jij hier vandaag wel aanwezig bent.

Medewerkers en collega-stafleden van de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek wil ik bedanken voor jullie collegialiteit en goede sfeer op de afdeling. In het bijzonder wil ik het hoofd van de afdeling KFA, Noortje Swart bedanken. Je hebt een ongelooflijke hoeveelheid werk verzet om deze leerstoel binnen de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek ook daadwerkelijk te realiseren. Maar het is gelukt en daar ben ik je dankbaar voor.

Medewerkers van de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, in het bijzonder Otto Hoekstra, Adriaan Lammertsma en Guus van Dongen. Allen hebben jullie voor mij een belangrijke en onmisbare bijdrage geleverd aan mijn loopbaan als ziekenhuisapotheker en vooral recent als hoogleraar klinische radiofarmacologie. Ik wil jullie allen daarvoor hartelijk dank zeggen.

Binnen het onderzoek leveren promovendi en studenten een zeer belangrijke bijdrage. Hen wil ik dan ook bedanken voor de bijdrage, die ieder geleverd heeft in het klinisch radiofarmacologisch onderzoek tot nu toe. Ik wil in dit verband graag noemen Idris Bahce, Wouter Mellema, Femke Froklage, Rogier Lange en Rob ter Heine (werkzaam in Meander Medisch Centrum te Amersfoort), Dannis van Vuurden, Sophie Veldhuijzen van Zanten, Myra van Linde en Lemonitsa Mammatas. Zij doen klinisch onderzoek naar de farmacologische aspecten van diverse radiofarmaca bij verschillende

oncologische ziekten en hopen daar in de toekomst op te promoveren.

Mijn verdere familie en vrienden, die altijd een gezonde dosis belangstelling voor mijn vakgebied hebben getoond. Ik dank jullie voor jullie belangstelling om hier vandaag aanwezig te zijn.



Lieve Marnix, Judith en Alexander. Hier staat een dankbare en trotse vader. Trots op ieder van jullie zoals jullie zijn. Marnix, je hebt de positieve eigenschap dat je erg open bent en sociaal betrokken. We kunnen altijd samen overal over praten, of het nu zinnig is of onzinnig. Ook zijn we erg blij met de komst van Hanna in ons gezin. Volgens mij ben je iemand met veel spontaniteit. Judith, het is mooi om bij jou altijd die gedrevenheid en dat doorzettingsvermogen te zien bij alles wat je doet. Wat je van plan bent, daar ga je voor. En Alexander, je bent me inmiddels ver voorbij gestreefd in het piano spelen. Maar ik geniet er altijd enorm van als ik je weer enthousiast zie en hoor spelen.

Lieve Arianne, voor jou zijn de laatste woorden van mijn rede. We kennen elkaar al jaren en hebben al vele mooie momenten met elkaar beleefd. Ook naar deze dag hebben we samen toegeleefd. Ik dank jou voor al je liefde, je warmte en je steun, die je me hebt gegeven tot op dit moment. Ik ben ervan overtuigd, dat ik zonder jouw steun hier nooit had gestaan. Ik hoop dat we nog vele jaren samen van vele mooie momenten mogen genieten, samen met onze kinderen.



Ik heb gezegd!

Literatuur

1. Hendrikse NH, Luurtsema G, van der Veldt AA, Lubberink M. Positron emission tomography for modeling pathophysiological processes in vivo. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 11: 717-725; 2008.
2. Poot AJ, Slobbe P, Hendrikse NH, Windhorst AD, van Dongen GA. Imaging of TKI-target interactions for personalized cancer therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 93: 239-241; 2013.
3. Van Dongen GAMS, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Vugts DJ, Hendrikse NH, Windhorst AD. PET-beeldvorming in geneesmiddelenontwikkeling en toepassing. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie* 10: 175-182; 2013
4. Bahce I, Smit EF, Lubberink M, Van der veldt AAM, Yakub M, Windhorst AD, Schuit RC, Thunnissen E, Heideman DAM, Postmus PE, Lammertsma AA, Hendrikse NH. In vivo detection of activating epidermal growth factor receptor mutations in patients with non small cell lung cancer using [¹¹C]erlotinib and positron emission tomography. *Clin. Cancer Res.* 19: 183-193; 2013.
5. Jain, RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat. Med.* 7: 987–989; 2001.
6. Van der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, Walraven M, de Boer MP, Greuter HN, Hendrikse NH, Eriksson J, Windhorst AD, Postmus PE, Verheul HM, Serné EH, Lammertsma AA, Smit EF. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after

- anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. *Cancer Cell*. 21: 82-91; 2012.
7. Van der Veldt AAM, Lubberink M, Mathijssen RHJ, Loos WJ, Herder GJM, Greuter HN, Comans EF, Rutten HB, Erikson J, Windhorst AD, Hendrikse NH, Postmus PE, Smit EF, Lammertsma AA. Towards prediction of efficacy of chemotherapy: a proof of concept study in lung cancer using [¹¹C]docetaxel and positron emission tomography. *Clin Cancer Research* 19: 4163-4173; 2013.