

EXPERIMENTELE NUCLEAIRE GENEESKUNDE
over ontwikkelingen in diagnose en therapie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar in de Experimentele Nucleaire Geneeskunde
aan de faculteit der Medische Wetenschappen / UMC St Radboud
van de Katholieke Universiteit Nijmegen
op vrijdag 5 juli 2002

door

Dr. W.J.G. Oyen



Katholieke *Universiteit* Nijmegen

©2002 W.J.G. Oyen

ontwerp: Macx Reclamestudio, Nijmegen

Meneer de Rector, dames en heren

Nucleaire geneeskunde bestaat reeds meer dan zestig jaar, hoewel in Nederland erkenning van dit medisch specialisme pas begin tachtiger jaren plaatsvond. Nog steeds vindt een belangrijk deel van de nucleaire geneeskundige verrichtingen plaats onder verantwoordelijkheid van niet als nucleair geneeskundigen geregistreerde medisch specialisten. Uit het oogpunt van kwaliteit en ontwikkeling van het vakgebied is dit een ongewenste situatie. Desondanks staat de nucleaire geneeskunde in Nederland ook internationaal op een hoog niveau, hetgeen moge blijken uit het relatief grote aantal, kwalitatief goede, actieve bijdragen uit Nederlandse instituten aan de wetenschappelijke congressen van zowel de Europese als Amerikaanse verenigingen voor nucleaire geneeskunde.

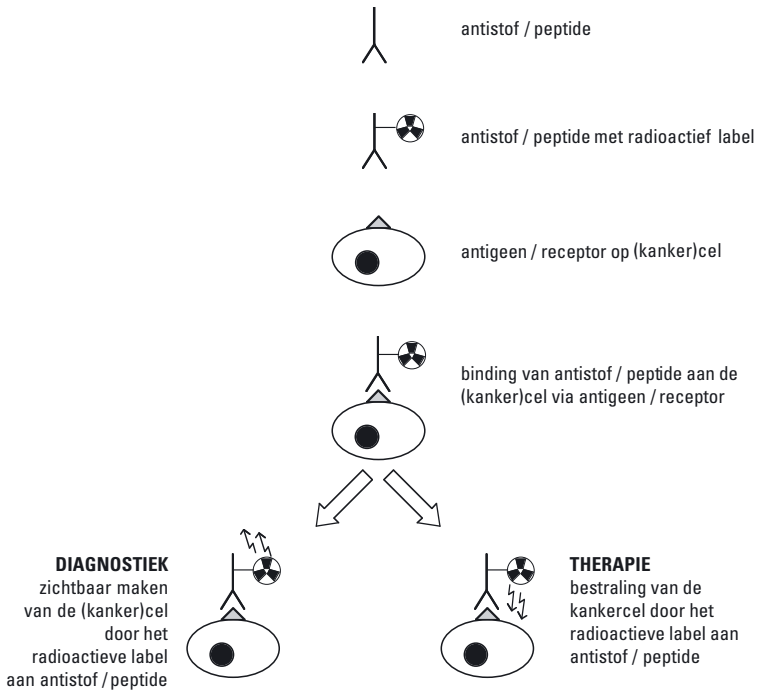
Nucleaire geneeskunde is bij uitstek een multidisciplinair vakgebied, zowel binnen de discipline zelf als wat betreft de samenwerking met poortspecialismen en andere specialismen, die zich met beeldvorming bezig houden. Dit geldt a fortiori voor de experimentele nucleaire geneeskunde. Deze kan niet bestaan zonder de inbreng van medici, chemici, farmacologen, immunologen, radiofarmaceuten, fysici en dosimetristen. De belangrijkste ontwikkelingen binnen de nucleaire geneeskunde van de laatste decennia zijn te danken aan het beschikbaar komen van nieuwe liganden, die op inventieve wijze voorzien worden van een radiolabel. Hoge eisen worden daarbij gesteld aan zuiverheid, stabiliteit en specifieke activiteit. Omdat het vrijwel allemaal radiofarmaca betreft die binden aan structuren op cellen, moeten de uitgangproducten op een zodanige manier van een radioactief label voorzien worden, dat het proces van de labelling met radionucliden het vermogen van het uitgangproduct om te binden aan de cellen niet of zo weinig mogelijk nadelig beïnvloedt. Omdat labelling de eisen die aan een radiofarmacon gesteld worden nadelig kan beïnvloeden, is het ondenkbaar om nieuwe radiofarmaca te ontwikkelen zonder goed geoutilleerde researchlaboratoria, bemand door wetenschappers met een achtergrond binnen een van de chemische disciplines, die inzicht hebben in de gewenste eigenschappen van nieuwe verbindingen. Het samenspel tussen de diverse disciplines

is de grondslag voor een viabele ontwikkeling van de nucleaire geneeskunde. In deze openbare les probeer ik u een beeld te schetsen van enkele van de nieuwe ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde, met name op het gebied van de scintigrafische diagnostiek van infectieziekten en maligne aandoeningen en van nieuwe behandelingsvormen van kwaadaardige ziekten.

Ontwikkelingen op het gebied van de scintigrafische detectie van infecties en ontstekingen

De belangrijkste radiofarmaca, die in de dagelijkse praktijk voor deze indicatie worden toegepast, zijn alle reeds meer dan 20 jaar oud. Dit zegt echter meer over de huidige problemen om nieuwe diagnostische radiofarmaca vanaf het preklinische stadium tot een geregistreerd product te brengen dan over gebrek aan initiatief van onderzoekers in dit veld. De afgelopen decennia zijn vele middelen onderzocht, maar is geen dezer - een enkele uitzondering daargelaten - door het wereldwijd geringe aantal radiofarmaca producerende bedrijven op de markt gebracht. Hoewel er van radiofarmaca vaak maar minieme hoeveelheden aan de patiënt worden toegediend, die bovendien in de gebruikte doseringen geen farmacologische werkzaamheid hebben, zijn de strenge eisen die overheden terecht aan de productie en registratie van geneesmiddelen stellen ook van toepassing op deze radiofarmaca. Het zou wenselijk zijn om zeker voor vroeg-klinisch onderzoek de eisen waaraan een nieuw radiofarmacon moet voldoen bij te stellen. De aan radiofarmaca gestelde eisen zijn ook mede debet aan de relatief hoge kosten voor het registratietraject, die zich vaak ongunstig verhouden tot de te verwachten opbrengsten. Als het registratietraject toch doorlopen wordt, resulteren deze hoge kosten voor registratie in een hoge kostprijs van de radiofarmaca, wat belemmerend werkt op een brede introductie in de dagelijkse praktijk.

Desondanks hebben zich de afgelopen jaren enkele belangrijke ontwikkelingen voorgedaan. Analoog aan de ontwikkelingen binnen de nucleaire oncologie, waar ik later op terug zal komen, is er een grote belangstelling voor kleine moleculen, die binden aan receptoren op cellen. Een bepaald type cel is te



Figuur 1. Binding van antistoffen aan antigenen en van peptides aan receptoren op cellen

karacteriseren door specifieke receptoren in of op de cel. Deze receptoren zorgen voor de communicatie van de cel met de “buitenwereld” door het binden van specifieke stoffen aan hun receptor. Nucleaire geneeskunde biedt bij uitstek de mogelijkheid receptorexpressie op cellen te meten in het levende organisme. Zoals geïllustreerd in figuur 1, kan een bepaalde receptor op cellen zichtbaar gemaakt worden door de receptor-bindende stof (peptide of antistof) met een radionuclide te labelen en aan patiënten toe te dienen. Op deze manier kan de ontstekingsreactie in beeld worden gebracht.

Hoewel nog niet direct merkbaar in de dagelijkse praktijk is er een onmiskenbare verschuiving gaande van het gebruik van niet-specifieke radiofar-

maca naar het afbeelden van receptor-specifieke processen. Veel onderzoek is gedaan naar de toepassing van radioactief gelabelde interleukines^[1]. Zo werd in ons laboratorium gelabeld interleukine-1 bestudeerd. In dierexperimenten bleek dat receptoren voor interleukine-1 abundant tot expressie worden gebracht in infectie- en ontstekingshaarden. Het bleek niet alleen mogelijk deze zichtbaar te maken, maar ook de kinetiek en biodistributie van interleukine-1 te bepalen. Dit leidde tot studies bij patiënten met reumatoïde arthritis, bij wie interleukine-1 receptor antagonist, een natuurlijke variant van interleukine-1 die echter de biologische effecten mist, in zijn ongelabelde vorm al als behandeling werd toegepast. Door het radioactief gelabelde preparaat toe te dienen kon de verdeling in aangedane gewrichten en in het lichaam vastgesteld worden. Binnen deze onderzoekslijn wordt momenteel het gelabelde interleukine-8 ontwikkeld. Dit cytokine herkent receptoren op witte bloedcellen, die in grote hoeveelheden in infectie- en ontstekingshaarden voorkomen. Verregaande optimalisering van de technologie om het in de nucleaire geneeskunde meest gebruikte radionuclide technetium-99m aan interleukine-8 te koppelen heeft geleid tot een product, waarvan de eigenschappen dusdanig zijn dat het naar verwachting veilig en dus zonder ongewenste bijwerkingen aan mensen kan worden toegediend. De preklinische fase van de ontwikkeling is afgerond en op dit moment wordt de laatste hand gelegd aan de productie van een preparaat dat aan alle eisen voor toepassing bij mensen voldoet. Op korte termijn zullen studies in patiënten starten, die moeten uitwijzen of de gunstige resultaten in de initiële laboratorium- en dierexperimentele studies ook bij mensen gevonden worden. Indien dit het geval is, is er zicht op een preparaat dat voldoet aan een groot deel van de wensen en eisen die aan een dergelijk product gesteld moeten worden, zoals een snelle, altijd beschikbare test die in principe in elke afdeling nucleaire geneeskunde toepasbaar is. Gelabeld interleukine-2 wordt reeds klinisch toegepast in studies bij patiënten met ziektebeelden waarbij infiltratie van een ander type witte bloedcellen, zogenaamde T-lymfocyten, een rol speelt in het ontstaan en onderhouden van de ziekte. Bovengenoemde voorbeelden betreft slechts enkele leden van de grote familie van de cytokines. Van vele andere

cytokines, die op andere plaatsen in de keten van reacties bij ontstekingen aangrijpen, zijn de mogelijkheden nog helemaal niet onderzocht om middels labelling met radionucliden de processen in het lichaam op niet invasieve wijze in beeld te brengen.

Onderzoek op dit terrein blijft echter niet beperkt tot de cytokines. Ook andere peptides en kleine eiwitten kunnen een potentieel zeer interessante basis voor de ontwikkeling van radiofarmaca zijn. Als voorbeeld noem ik hier het peptide DMP444, dat niet aan witte bloedcellen maar aan geactiveerde bloedplaatjes bindt. Bloedplaatjes zijn betrokken bij bloedstolling. Bij het optreden van bloedstolling worden de bloedplaatjes geactiveerd waarbij de zogenaamde GPIIb/IIIa receptor op de bloedplaatjes tot expressie komt. DMP444 is een klein gelabeld peptide, dat gemaakt werd om juist deze receptor aan te tonen. Het doel was het ontwikkelen van een radiofarmacon om trombose, vorming van stolsels in de aderen, op te sporen. Wij onderzochten echter een hele andere toepassing: bij endocarditis, een ernstige infectie van de binnenbekleding van het hart, doet zich ook het proces van activatie van de bloedplaatjes zoals bij trombose voor. Sterker nog: plaatjesactivatie speelt een centrale rol bij het ontstaan en in stand houden van endocarditis. Al vele jaren geleden is geprobeerd endocarditis zichtbaar te maken door het inspuiten van direct met radioactiviteit gelabelde bloedplaatjes. Behalve het gecompliceerde proces om een voldoende zuiver preparaat te produceren, maakte ook het langzame verdwijnen van de direct gelabelde bloedplaatjes uit het bloed een snel en adequaat resultaat onmogelijk. In eerste studies met het peptide DMP444 bleek het mogelijk endocarditis in het allervroegste stadium aan te tonen ^[11]. Bij de eerste onderzoeken bij patiënten waren er zelfs aanwijzingen dat het al dan niet zichtbaar worden van endocarditis een relatie lijkt te hebben met de duur van de behandeling met antibiotica. Hoewel er perspectieven zijn voor verder onderzoek, niet alleen naar de primaire diagnostische mogelijkheden, maar vooral ook op het terrein van het volgen van de antibiotische behandeling van patiënten, wordt dit verhinderd door het besluit van de producent dit radiofarmacon wegens gebrek aan commerciële potentie niet verder te produceren. Een zorgelijke tendens.

Ontwikkelingen op het gebied van de scintigrafische detectie van kwaadaardige ziekten

Zowel binnen de conventionele nucleaire geneeskunde als op het gebied van de positron emissie tomografie (PET) - een zeker in Nederland nog niet algemeen geaccepteerde en beschikbare modaliteit - zijn er belangrijke ontwikkelingen gaande.

Ook in de oncologische nucleaire geneeskunde zijn specifieke receptoren en antigenen, dus structuren die uniek zijn voor een bepaald type tumorcel, belangrijke onderwerpen van onderzoek. Al in het begin van de vorige eeuw ontwikkelde Paul Ehrlich het concept van de “magic bullets”. Op de celmembranen, de buitenbekleding van de cel, of in de cel zijn antigenen aanwezig. Het lichaam kan antistoffen vormen tegen antigenen, zoals bijvoorbeeld ook tegen de verwekkers van infectieziekten, waardoor het lichaam infecties bestrijdt en kan voorkomen dat bij een hernieuwde besmetting de ziekte opnieuw ontstaat. Ook op tumorcellen komen antigenen voor, die vaak niet of in veel mindere mate op gezonde cellen voorkomen. Anti-tumor antistoffen kunnen door het lichaam zelf worden gemaakt, maar kunnen ook in het laboratorium geproduceerd worden. Dit heeft geleid tot een vloedgolf aan antistoffen tegen tumorantigenen. Door labelling met radionucliden kunnen tumoren zichtbaar worden gemaakt (figuur 1). De radioactief gelabelde antistof wordt bij de patiënt in de bloedbaan ingespoten en bindt aan de tumorcel, die het antigeen draagt dat door de antistof herkend wordt. Van recenter datum is de ontwikkeling van kleinere eiwitten en peptides voor dit doel met als meest in het oog springende voorbeeld binnen de nucleaire geneeskunde de gelabelde octreotide-analoga, kleine peptides die binden aan de receptoren op de cellen van sommige tumoren. Deze tak van onderzoek heeft zich echter om een aantal redenen vrijwel volledig verplaatst van de diagnostiek naar de behandeling van kwaadaardige ziekten door de antistoffen, kleine eiwitten en peptides te labelen met radionucliden, die straling uitzenden die celdood tot gevolg heeft. Ik kom daar later op terug. Er kunnen drie redenen voor de afnemende belangstelling voor diagnostiek van tumoren

met deze radiofarmaca genoemd worden. Ten eerste blijkt het niet haalbaar om voor elk type tumor een adequaat radiofarmacon te ontwikkelen tot een geregistreerd product. Ten tweede nemen ook de mogelijkheden in de anatomische beeldvormende modaliteiten zoals CT en MRI in korte tijd sterk toe. Ten derde neemt wereldwijd de belangstelling voor een in de klinische nucleaire geneeskunde relatief nieuwe techniek, de positron emissie tomografie of PET, een grote vlucht. Dit laatste is ook in Nederland de afgelopen jaren het geval. Toch is ook PET een al lang bestaande modaliteit. Al in 1953 werd door Brownell en Aronow het eerste apparaat om positron emissies te detecteren ontwikkeld. De belangstelling voor klinische PET neemt sterk toe vanaf het moment dat het van glucose afgeleide radiofarmacon fluoro-deoxyglucose (FDG) beschreven wordt en de prestaties van de PET-scanners toenemen. FDG is zo succesvol omdat het gebruik maakt van een bij kwaadaardige cellen zeer frequent voorkomende eigenschap namelijk een toegenomen behoefte aan suiker (in casu glucose) om te voorzien in de energiehuishouding. Toch zou het nog geruime tijd duren voor de echte doorbraak kwam, sterk gefaciliteerd door de financiering van PET onderzoek door ziektenkostenverzekeraars. Hoewel Nederland zich nog steeds in de achterhoede van landen met een hoog ontwikkelde gezondheidszorg bevindt wat betreft beschikbaarheid en financiering van PET, is er een sterke en onomkeerbare tendens tot uitbreiding te bespeuren. De meeste academische centra hebben een PET-faciliteit verwezenlijkt of hebben plannen in een vergevorderd stadium. Ook voor algemene ziekenhuizen zijn de ontwikkelingen gunstig door voorzieningen met mobiele PET-camera's en in een aantal algemene ziekenhuizen is reeds besloten tot de aanschaf van een eigen dedicated PET-camera. Het is niet meer de vraag óf FDG-PET ook in de Nederlandse gezondheidszorg in voldoende mate beschikbaar komt, maar in welk tempo. Toch schuilt hierin het gevaar dat er een te groot aantal PET-scanners in Nederland geplaatst wordt, leidend tot het te veel oprekken van indicatiestellingen. Een hoge diagnostische opbrengst betekent immers niet dat deze informatie ook klinisch van belang is. Het uiteindelijke doel van deze geavanceerde vormen van diagnostiek moet het leveren van voor de behandeling van patiënten

significante gegevens zijn. In eerste instantie kan daarbij gedacht worden aan de verbetering van de indicatiestelling voor majeure oncologische operaties. FDG-PET kan bijdragen aan een betere selectie van patiënten met kanker, die daadwerkelijk baat hebben bij zo'n operatie. Het belang van FDG-PET in de pre-operatieve setting wordt meer en meer herkend en erkend. Als aansprekende voorbeelden mogen longkanker en operabele uitzaaiingen van darmkanker genoemd worden. Door gebruik te maken van FDG-PET neemt het aantal zinloze operaties af. Klinisch onderzoek is hier van onschatbare waarde. Een kritisch samenspel tussen chirurgisch- en niet-chirurgisch oncologen, radiologen en nucleair geneeskundigen is een voorwaarde. Het dient echter geen doel de ogen te sluiten voor deze nieuwe ontwikkelingen. Leonardo da Vinci merkte dit 500 jaar geleden al op: "Het is verkeerd om op basis van onvoldoende kennis dingen te prijzen, maar het is nog slechter om deze te laken". Door systematisch onderzoek kan voorkomen worden dat FDG-PET ten onrechte ingezet wordt, maar zeker ook dat niet alle mogelijkheden ten volle benut worden. Nederlandse onderzoeksgroepen toonden aan dat bij iedere patiënt met niet-kleincellig longcarcinoom een FDG-PET vericht dient te worden alvorens tot operatie besloten wordt teneinde een groot aantal zinloze operaties te voorkomen. Hun bevindingen waren dermate overtuigend dat toonaangevende internationale tijdschriften hun resultaten gepubliceerd hebben ^[III,IV]. Het UMC St Radboud beschikt sinds ruim 3 jaar over een PET-faciliteit. Ook in ons instituut is FDG-PET van grote waarde gebleken onder andere bij het bepalen van de strategie voor de behandeling van patiënten met longkanker en ook bij patiënten met uitzaaiingen van darmkanker, die voor operatie in aanmerking komen ^[V]. Bovendien blijkt FDG-PET een betrouwbare techniek om zeer vroegtijdig het resultaat van de operatieve behandeling vast te stellen en te voorspellen of de behandeling effectief geweest is ^[VI].

Bij de implementatie van FDG-PET in de diagnostiek spelen uiteraard bestaande lokale protocollen en ervaring een grote rol. FDG-PET beeldt immers geen structurele afwijking - in casu de tumor en zijn uitzaaiingen -

af, maar verhoogde stofwisseling van kwaadaardige cellen. Bij individuele patiënten dienen grote diagnostische dilemma's zich aan indien FDG-PET afwijkingen toont, die geen correlaat hebben op anatomische modaliteiten als CT en MRI. Kan en mag een patiënt op basis van FDG-PET alleen een mogelijk genezende operatie onthouden worden? Goed gebruik is en blijft om met beeldvormende technieken vastgestelde afwijkingen te bewijzen middels histologisch onderzoek. Als dit niet mogelijk is zal een multidisciplinaire beslissing genomen moeten worden op basis van alle beschikbare gegevens. Het getuigt van weinig realiteitszin afwijkingen bij FDG-PET alleen als pathologisch te duiden als dit "bewezen" kan worden middels anatomische modaliteiten, net zozeer als het blindelings volgen van FDG-PET resultaten niet kan leiden tot een afgewogen therapeutische beslissing. Naarmate de ervaring met FDG-PET toeneemt zal echter het gewicht dat aan de uitkomst gehecht wordt toenemen. Dit dient echter verder te gaan dan casuïstiek.

Gelukkig zijn er nu al mogelijkheden om het gebrek aan anatomische informatie bij FDG-PET te compenseren. Door de digitale beelden van CT of MRI met PET samen te voegen tot één beeld ("image fusion") kunnen structurele en functionele afwijkingen in één oogopslag vergeleken worden. Door de integratie van beeldvormende technieken wordt de diagnostische opbrengst hoger dan de som van de informatie gegenereerd door de twee afzonderlijke modaliteiten. Een nog meer voor de hand liggende oplossing is de ontwikkeling van één apparaat dat "state-of-the-art" PET en CT-scanning combineert, een voor de geavanceerde oncologische patiëntzorg potentieel zeer belangrijke ontwikkeling. Deze apparaten zijn inmiddels al op de markt. Hierbij is het niet één onderzoek dat het primaat verdient, maar zijn informatie over anatomie en metabolisme van tumoren samengebracht in één onderzoek. Hierdoor kan complementaire informatie over pathologie op eenvoudige wijze worden gecombineerd en wordt therapiekeuze gefaciliteerd, vaak al vroeger in het beloop van de ziekte. Dit is met name wezenlijk bij toenemende chirurgische mogelijkheden om tumoren en uitzaaiingen te verwijderen. Het is aan de klinici, waarbij hier ook nadrukkelijk de beeldvormende specialisten bedoeld zijn, om beleidsmakers te overtuigen van het nut van der-

gelijke kostbare technologie, zowel voor geavanceerde patiëntzorg als voor wetenschappelijk onderzoek. Of implementatie leidt tot direct zichtbare kostenbesparingen is nog maar de vraag, omdat in de huidige tijden van wachtlijsten vrijgekomen plaatsen snel weer zullen worden opgevuld. Diagnostische dilemma's voor de individuele patiënt zullen echter wel verminderd worden, waardoor het ingrepen vanwege "het voordeel van de twijfel" zullen afnemen. Strakke, afdelingsgebonden budgettering zal dergelijke ontwikkelingen echter niet gemakkelijker maken.

De andere kant van de medaille is hoe om te gaan met een normale FDG-PET scan bij een bekende afwijking op CT of MRI? Is het zinnig om af te wachten? Risicofratificatie is één van de krachtigste mogelijkheden van FDG-PET. Meer en meer gegevens komen er beschikbaar dat FDG-PET de meest adequate voorspeller van het beloop van een aantal kwaadaardige ziekten is, zoals bijvoorbeeld de ziektevrije periode en de overleving na de behandeling van lymfklierkanker [VII]. Toch zijn dit nog te preliminaire gegevens om deze breed te extrapoleren. Het is onvoldoende als FDG-PET alleen leidt tot lead-time, dat wil zeggen dat het slechte nieuws alleen maar eerder bekend is omdat goede aanvullende behandelingsmogelijkheden ontbreken. Hier zijn de ontwikkelingen binnen de chirurgische en medische oncologie en radiotherapie cruciaal. Naarmate er meer en effectievere tweede of derdelijns behandelingen ontwikkeld worden zal de noodzaak om zo goed en zo vroeg mogelijk de effectiviteit van behandelingen te beoordelen toenemen, zeker als deze nieuwe behandelingen voor de patiënt belastend en kostbaar zijn.

De rol van FDG-PET (de mogelijkheden, maar ook de onmogelijkheden) dient nader onderbouwd te worden in multidisciplinaire onderzoeken. Participatie in onderzoeken van bijvoorbeeld EORTC en oncologische zusterverenigingen dient gezocht en versterkt te worden. Juist door de wezenlijk andere manier om kwaadaardige aandoeningen af te beelden als tot nu toe gebruikelijk is de bepaling van de plaats bij initiële diagnostiek en follow-up zeer belangrijk. Het concept dat er sprake is van een eenvoudige up- of downstaging binnen de huidige classificatie van tumoren en de daarbij behorende

therapeutische opties is een té simpele gedachtengang. Individualisering van therapie is de optie die veel aandacht verdient. Responsepercentages worden nu gebaseerd op gegevens van groepen. Ware het niet beter om therapeutische keuzes gericht op de individuele patiënt te kunnen aanbieden? Een snellere verandering van behandeling bij patiënten, die geen baat zullen onder vinden bij een behandeling bespaart onnut gebruik van geneesmiddelen met soms niet onaanzienlijke bijwerkingen en kosten.

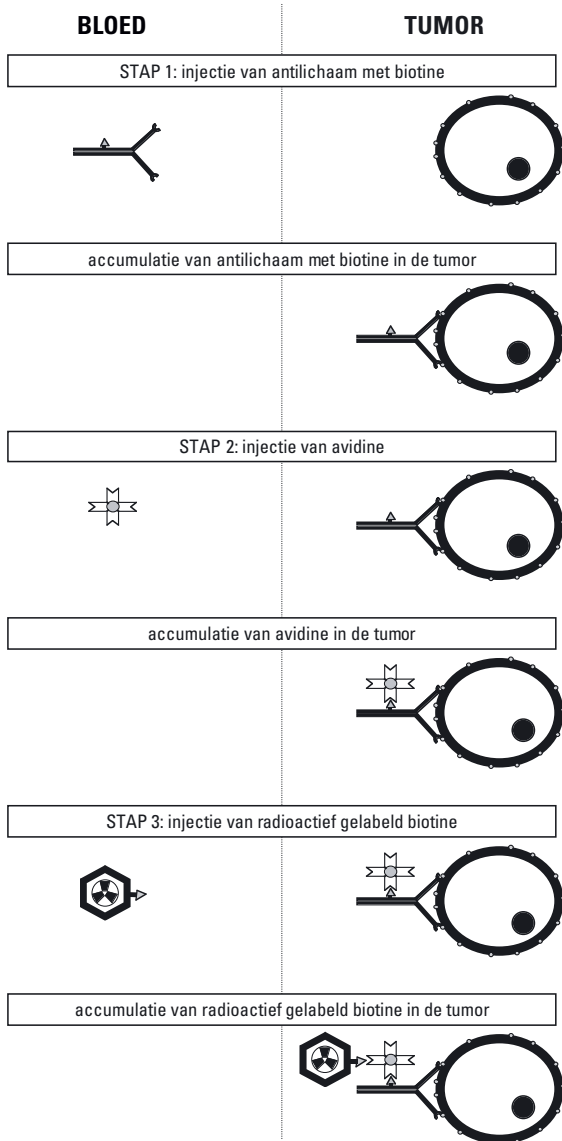
De vraag dringt zich op of FDG de enige optie voor PET in de oncologie is. Dit is geenszins het geval, zij het dat andere PET-radiofarmaca op dit moment bij lange na niet een vergelijkbare aandacht en impact hebben. Toch ligt hier een schier onuitputtelijke bron van kansen voor experimentele en vroeg-klinische toepassingen, overigens niet alleen in de oncologie. Het in vivo karakteriseren van tumoren wat betreft bijvoorbeeld hypoxie, eiwit- en DNA synthese en de invloed van medicamenteuze behandeling hierop, het meten van interacties van een groot scala aan liganden met hun receptoren en de expressie van genen zijn slechts enkele voorbeelden. Ook hiervoor zijn faciliteiten noodzakelijk. Voor FDG en andere gefluorideerde verbindingen is het nog denkbaar dat deze elders geproduceerd worden en naar de PET-faciliteit getransporteerd worden. Dit gebeurt wat betreft FDG ook op grote schaal en voldoet voor de huidige klinische situatie. Toch is dit niet altijd mogelijk. Andere radionucliden voor PET hebben een te korte halfwaardetijd en dienen ter plekke geproduceerd te worden. Hiervoor is een cyclotron noodzakelijk. Op dit moment zijn de cyclotronvoorzieningen in Nederland te krap. Voor fundamenteel onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca voor PET met potentie voor klinische toepassing is het noodzakelijk voor onderzoeksgroepen met expertise op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca binnen een bredere infrastructuur van oncologische, neurologische, celbiologische en genetische onderzoeksgroepen een eigen productiefaciliteit beschikbaar te hebben. Een deel van dit onderzoek zal niet direct een nucleair geneeskundig doel dienen cq. leiden tot een nieuw radiofarmacon voor de klinische praktijk, maar aansluiten bij en direct faci-

literend werken voor wetenschappelijk onderzoek van andere medische en aanverwante disciplines. Analoog aan de experimentele MRI-faciliteit voor proefdieronderzoek past in dit concept ook een speciale PET-camera voor kleine proefdieren.

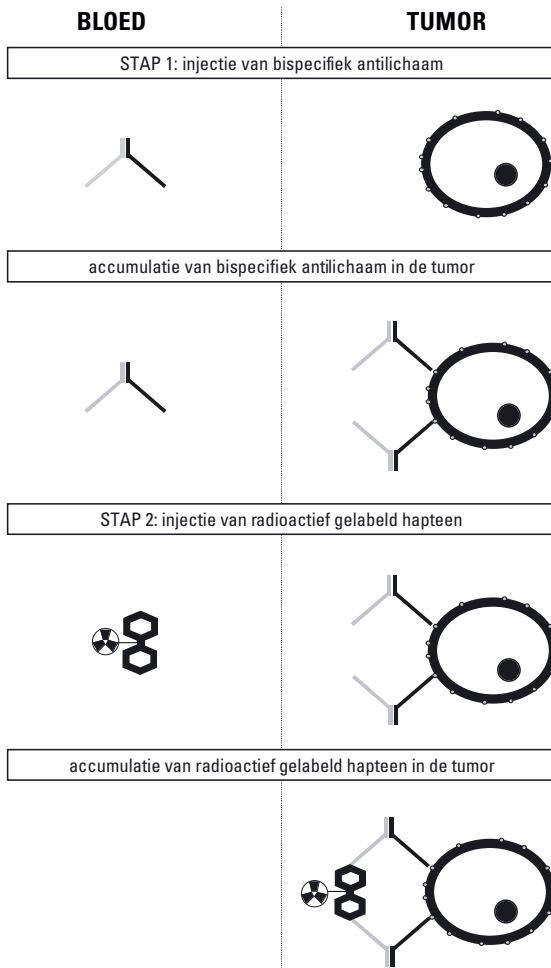
Ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van kwaadaardige ziekten

Hoewel diagnostiek een belangrijk onderdeel van de nucleaire geneeskunde is, behoort behandeling van ziekten met radioactieve preparaten ook tot dit vakgebied. Traditioneel heeft nucleaire geneeskunde een centrale rol bij de behandeling van gedifferentieerde vormen van schildklierkanker. Zelfs bij uitgezaaide ziekte bestaat er vaak nog een heel goede kans op volledige genezing door toediening van radioactief jodium-131, een klassieke nucleair geneeskundige therapie sinds vele decennia. Ook andere behandelingen met radioactieve stoffen zoals radiosynoviorthese bij rheumatoïde artritis, behandeling van patiënten met neuroblastomen met MIBG en behandeling van pijnlijke uitzaaiingen in het skelet zijn bekende therapeutische opties. Toch mag het verwondering wekken dat andere behandelingsmogelijkheden met radiofarmaca vanuit het concept van antigeen- en receptortargetting zo lang op zich hebben laten wachten. Daarin komt nu verandering. Met de registratie van radioactief gelabelde monoclonale antilichamen, gericht tegen antigenen op het oppervlak van lymfklierkankercellen (figuur 1), komt deze behandelingsmodaliteit eindelijk verder dan het stadium van wetenschappelijk onderzoek. Weinig frequente en voor de patiënt weinig belastende toediening van deze geneesmiddelen leidt tot significante klinische responsen, veel beter dan wanneer de antistoffen zonder radioactiviteit worden toegediend [VIII,IX]. Bij solide tumoren is het wetenschappelijk onderzoek minder ver gevorderd. Een enkel gerandomiseerd onderzoek zal binnenkort afgesloten worden, maar de uitkomsten van deze onderzoeken zullen bepalend zijn of er uitzicht is dat binnen afzienbare tijd effectieve geneesmiddelen beschikbaar komen buiten de setting van klinische trials. Toch zijn ook hier grote

ontwikkelingen gaande. Voortschrijdende technologie heeft geleid tot een nieuwe generatie antistoffen, die uitgaat van menselijke in plaats van in muizen opgewekte antistoffen. Door het geheel of in belangrijke mate vervangen van het muizendeel van de antistof door menselijke eiwitstructuren worden er geen of minder ongewenste reacties van het menselijke lichaam veroorzaakt, waardoor herhaalde toediening mogelijk wordt. Toch blijft de verhouding tussen effectiviteit van de behandeling en de ongewenste bijwerkingen van straling op het beenmerg een punt van aandacht. De effectiviteit van de behandeling kan verhoogd worden door gebruik te maken van ontwikkelingen binnen de radiochemie waardoor het mogelijk is om radionucliden met voor behandeling geschiktere eigenschappen te koppelen aan de antistoffen. Verder zal de behandeling effectiever zijn naarmate de tumoren kleiner zijn en er minder ziekte aanwezig is. De meest ideale indicatie vormt de adjuvante toediening, waarbij de behandeling wordt toegepast als het aantal achtergebleven tumorcellen gering is. De bijwerkingen van straling op het beenmerg worden bij het gebruik van gelabelde antistoffen in belangrijke mate veroorzaakt door het langzame verdwijnen van deze grote eiwitten uit het bloed. Een oplossing hiervoor is de toepassing van veel kleinere radioactief gelabelde stoffen, die snel door de nieren via de urine uit het lichaam worden uitgescheiden ^[X]. Er zijn in grote lijnen twee benaderingen. Allereerst de zogenaamde pre-targetting benaderingen, zoals geïllustreerd in de figuren 2 en 3. De grote, langzaam uit het bloed verdwijnende antistof wordt in een niet-radioactieve vorm toegediend. Na enkele dagen is deze gebonden aan de tumor en uit het bloed verdwenen. Als dan radioactieve, kleine en dus snel uit het bloed verdwijnende moleculen (biotine respectievelijk hapteen) worden toegediend die binden aan de eerder toegediende antistoffen is het mogelijk om hoge doses radioactiviteit selectief naar de tumor te dirigeren, terwijl de bestraling van niet-aangedane organen sterk beperkt wordt. Deze benadering heeft in klinische trials al geleid tot een gunstiger therapeutisch profiel van de behandeling, dus hogere stralingsdoses op de tumor en minder ongewenste bijwerkingen.



Figuur 2. Pretargeting via het biotine-avidine systeem



Figuur 3. *Pretargetting via bispecifieke antilichamen*

Een andere benadering om de effectiviteit van nucleair geneeskundige behandelingen te verhogen is het gebruik van kleine peptides, die direct binden aan tumorcel-specifieke receptoren [XI]. Vele natuurlijk voorkomende peptides, maar vooral afgeleiden daarvan met gunstiger eigenschappen worden op dit moment bestudeerd in klinische onderzoeken. Hoewel er nog geen geregistreerde producten op de markt zijn worden soms spectaculaire resultaten gerapporteerd bij patiënten voor wie geen enkele reguliere therapeutische optie meer voorhanden is. Een andere veelbelovende benadering maakt gebruik van de eigenschap van tumoren om zichzelf te voorzien nieuwe bloedvaten, neoangiogenese. Op deze bloedvaten komen $\alpha v \beta 3$ receptoren tot expressie, die weer het doel zijn van peptiden waarin de aminozuurvolgorde RGD voorkomt. Door deze peptides te beladen met radionucliden wordt de tumor direct en via zijn vaatvoorziening bestraald. Hoewel in een dierexperimentele setting effectiviteit van deze behandeling is gezien [XII], is deze benadering nog ver weg van een effectief product voor de behandeling van patiënten met kanker.

Bij de toenemende belangstelling voor en mogelijkheden van nucleair geneeskundige behandelingen van tumoren zijn een aantal kanttekeningen te plaatsen. Uitermate gunstig voor de verdere ontwikkeling van dit type behandelingen is de belangstelling van grote farmaceutische bedrijven, die tot voor kort niet binnen de nucleaire geneeskunde actief waren. Omdat nu meer radiofarmaca voor humaan gebruik beschikbaar komen, werkt dit zeer faciliterend voor wetenschappelijk onderzoek naar deze behandelingsvormen. Verbonden met de ontwikkelingen op therapeutisch gebied is een veranderende rol van de nucleair geneeskundige. Traditionele diagnostische onderzoeken zoals scintigrafie van de doorbloeding van longen en hart zullen minder belangrijk worden door ontwikkelingen op het gebied van CT en MRI, een overigens niet ongebruikelijk fenomeen zoals geïllustreerd door het nagenoeg geheel verdwijnen van de klassieke lever- en miltsintigrafie voor de diagnostiek van levermetastasen door de opkomst van echografie en CT. Daar staat tegenover,

dat de rol van nieuwe radiofarmaca en nieuwe technieken bijvoorbeeld eerder beschreven FDG-PET en radioactieve therapeutica, zal toenemen.

Met de introductie van deze nieuwe therapeutica zal het samenspel met de verwijzend behandelaar intensiever worden, omdat de nieuwe behandelingen nopen tot een adequate selectie van patiënten, maar ook met complicaties gepaard zullen gaan die specifieke kennis vereisen. De tijd is gekomen dat nucleair geneeskundigen ook hiervoor verantwoordelijkheid nemen en dus hun traditioneel kortdurende betrokkenheid bij naar hen verwezen patiënten veranderen. Zoals bij andere specialismen ook gebruikelijk moeten patiënten na de behandeling gezien worden en moet er aandacht zijn voor resultaten van de behandeling en de mogelijke complicaties. Een veranderende rol vereist in de eerste plaats kennis. Dit is de enige weg die leidt naar erkenning van de nucleair geneeskundige als een gelijkwaardig behandelaar. Nucleair geneeskundigen zullen veel meer dan nu op de hoogte moeten zijn van oncologische en hematologische behandelingen en hoe omgegaan wordt met de complicaties daarvan. Ten tweede zal er afstemming plaats moeten vinden met de hoofdbehandelaar over het controleren van de patiënt. Het aanvullen van de rol als diagnost met een rol als behandelaar zal tijd en overleg vergen. Dit moge ook al blijken uit de situatie in dit instituut, waar het voor de nucleair geneeskundige administratief niet eens mogelijk is zelf patiënten op te nemen voor behandeling van schildklierlijden met radioactief jodium, zelfs niet indien deze patiënten door internisten elders naar de nucleair geneeskundige verwezen zijn juist voor deze behandeling. Ook uit het oogpunt van opleiding van arts-assistenten is dit een ongewenste situatie, die gecorrigeerd moet worden. Indien meer nucleaire geneeskundige behandelingen het experimentele stadium voorbij zijn en geregistreerd zijn voor toepassing in de dagelijkse patiëntzorg zal hieraan binnen de opleiding van arts-assistenten nucleaire geneeskunde en middels nascholing van reeds praktiserende nucleair geneeskundigen nog meer aandacht moeten worden besteed.

Meneer de rector, dames en heren.

Ik hoop dat ik door het belichten van enkele aspecten van de experimentele nucleaire geneeskunde iets heb kunnen illustreren van de dynamiek die momenteel in dit specialisme aanwezig is. Er zijn vele ontwikkelingen gaande binnen de nucleaire geneeskunde. Binnen samenwerkingsverbanden met andere specialisten en onderzoekers, waarbij nucleair geneeskundige technieken behulpzaam kunnen zijn om resultaten te evalueren en om mede richting te geven aan de keuzes die gemaakt moeten worden, ligt ook een rol voor de nucleair geneeskunde. Dit uit zich nu al in de vele samenwerkingen binnen en buiten dit instituut, waarbij de nucleaire geneeskunde soms zuiver dienstverlenend is en soms zelf de samenwerking zoekt om eigen projecten verder te brengen. In deze synergie ligt de kracht.

Woorden van dank

Ik dank de besturen van de Katholieke Universiteit Nijmegen en het Universitair Medisch Centrum St. Radboud voor het instellen van de leerstoel Experimentele Nucleaire Geneeskunde en het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Corstens, beste Frans. Via de hooggeleerde Kloppenborg ben ik 13 jaar geleden op jouw afdeling terechtgekomen. Jij zag voor een jonge basisarts, die internist wilde worden, al in een vroeg stadium een carrière als nucleair geneeskundige weggelegd. Ik ben jou als promotor en als opleider veel dank verschuldigd. Jouw inbreng was en is wezenlijk. De afdeling zoals die in de afgelopen jaren is opgebouwd, de ruimte die je mij laat zonder de rechte lijn en de doelstellingen uit het oog te verliezen waren voor mij belangrijke argumenten om in Nijmegen te blijven. Ik hoop nog vele jaren op dezelfde open en plezierige wijze met je te mogen samenwerken. Nieuwe uitdagingen dienen zich aan, zoals de inrichting van een PET-centrum inclusief cyclotron en het vormgeven van de afdeling binnen de nieuwbouw. Ik zie er naar uit deze samen met jou aan te gaan.

Zeergeleerde Boerman, beste Otto. Al gedurende meer dan 10 jaar bouwen wij samen aan het onderzoek binnen de afdeling. Met een verschillende academische achtergrond maar met overeenkomende belangstelling en opvattingen over wetenschappelijk onderzoek is een unieke samenwerking ontstaan. Persoonlijke vriendschap was en is de basis om te komen tot waar we nu zijn. Er is al heel wat opgebouwd. En we zijn nog niet klaar of zoals T.S. Elliot het eens zei: "We must not cease from exploration. And the end of all our exploring will be to arrive where we began and to know the place for the first time".

Hooggeleerde van der Meer, beste Jos. Ik ben er trots op dat ik jouw eerste promovendus in Nijmegen mocht zijn. Jouw zeer brede wetenschappelijke belangstelling heeft mij gevormd en is er in belangrijke mate voor verant-

woordelijk dat wetenschappelijk onderzoek mijn hart gestolen heeft. Ondanks het feit dat andere onderzoeksterreinen meer van mijn aandacht hebben opgeëist, blijft onderzoek naar inflammatoire processen trekken. De relatief rustige periode in onze samenwerking zal binnenkort ongetwijfeld weer veranderen.

Staf, artsen, medisch nucleair werkers, analisten en secretaresses van de afdeling Nucleaire Geneeskunde. De meesten van jullie werken al vele jaren op de afdeling. De stabiliteit, homogeniteit en solidariteit binnen de afdeling maken dat ik elke dag met plezier naar mijn werk ga.

Promovendi en voormalig promovendi. Het opleiden van jonge onderzoekers is een belangrijk speerpunt van de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Wees er van overtuigd dat dit ook in de toekomst een centrale plaats zal blijven innemen.

Collegae medisch specialisten, met velen van u werk ik met plezier samen aan onderzoeksprojecten, waarbij radiofarmaca een rol spelen. Sta mij toe enkelen met name noemen, zonder overigens andere zeer gewaardeerde collegae te kort te willen doen.

Hooggeleerde de Mulder, beste Pieter. Hooggeleerde Punt, beste Kees. Jullie inbreng in de klinische protocollen voor experimentele nucleair geneeskundige behandelingen, altijd kritisch maar vooral opbouwend en coöperatief, wordt hogelijk gewaardeerd. Ik denk dat onze afdelingen elkaar veel te bieden hebben, nu en in de toekomst. Graag zou ik onze gemeenschappelijke interesses op systematische wijze met jullie exploreren.

Zeergeleerde Ruers, beste Theo. Jij was een van de eersten in dit ziekenhuis die de potentie van PET al bij de installatie in 1998 onderkende. Onze eerste gezamenlijke stappen op dit terrein hebben inmiddels geleid tot wetenschap-

pelijke artikelen in ver bovengemiddelde tijdschriften en tot de honorering van een gezamenlijk ZonMW project op het gebied van levermetastasen bij patiënten met colorectale maligniteiten.

Hooggeleerde Bleichrodt, beste Rob. Zeergeleerde Raemaekers, beste John. Zeergeleerde Marres, beste Henri. Zeergeleerde van den Hoogen, beste Frank. Zeergeleerde Drenth, beste Joost. Zeergeleerde Massuger, beste Leon. Zeergeleerde Bootsma, beste Gerben. Zeergeleerde van der Vliet, beste Daan. Zeergeleerde Mulders, beste Peter. Zeergeleerde Witjes, beste Fred. Het is voor mij een groot genoegen met jullie te mogen samenwerken in diverse projecten, waarvan er enkele recent gestart zijn, maar andere al jaren bestaan.

Hooggeleerde en zeergeleerde collegae radiologen en radiotherapeuten. Zoals reeds besproken: een beeldvormende techniek staat tegenwoordig niet meer op zichzelf. Met de toenemende mogelijkheden binnen onze afdelingen zal het onze taak zijn dit te integreren tot een voor de patiënt optimaal diagnostisch proces. Een van de grondleggers van de moderne nucleaire geneeskunde, Henry N. Wagner Jr. zei reeds: “Old-fashioned diagnostic imaging provides sections and counts lesions, modern molecular imaging techniques delineate lesions and characterize them”. Ik zie er naar uit dit in ons instituut mede vorm te mogen geven.

Hooggeleerde Storm, beste Gert. Hooggeleerde Liskamp, beste Rob. Jullie afdeling is een schatkamer voor een nucleair geneeskundige. Gert, het wel zeer succesvolle STW-project over gelabelde liposomen is nu afgerond. Ik hoop en verwacht dat wij in de toekomst van elkaars expertise en ideeën kunnen blijven profiteren. Rob, door toeval zijn onze groepen recent met elkaar in contact gekomen. Nu werken onze chemici al frequent in jouw laboratorium, hebben wij samen een KWF-project en zijn er meer plannen dan we de komende jaren kunnen uitvoeren. Waar een sigaar na de oratie van Gert al niet goed voor is...

Hooggeleerde van Dongen, beste Guus. Vanuit jouw deskundigheid heb jij een unieke faciliteit opgebouwd. Ik zie het als een voorrecht samen met jouw groep te kunnen blijven trekken aan de ontwikkeling van nieuwe, nog experimentele therapieën.

Collegae nucleair geneeskundigen in Nederland. Een klein vakgebied in een klein land vraagt om samenwerking. De contouren van deze samenwerking zijn onder andere zichtbaar in de ZonMW doelmatigheidsprojecten met betrekking tot FDG-PET, waarbij de Nederlandse PET-centra elkaars projecten steunen. Gelukkig tekenen ook op andere terreinen dergelijke ontwikkelingen zich af.

Dames en heren studenten. Nucleair geneeskundige technieken zijn bij vele ziektebeelden onderdeel van het arsenaal van diagnostische en therapeutische mogelijkheden. Ik zie het als mijn taak kennis hiervan uit te dragen in de diverse keuzeblokken waaraan de afdeling nucleaire geneeskunde deelneemt.

Lieve ma, hoewel de omstandigheden niet toelaten dat je hier aanwezig bent, ben ik blij dat je deze gelegenheid nog kan meemaken. Het spijt me des te meer dat dit pa niet gegeven is. Jullie stonden aan de basis van alle ontwikkelingen, een belangrijk deel komt jullie toe.

Lieve Margret, Kim en Ellen. Het is niet mogelijk in enkele woorden te vatten wat jullie voor mij betekenen. Met zo'n thuisfront kan een mens alleen maar heel gelukkig zijn. En dames, een verhuizing zit er dus voorlopig niet in. Ik geloof dat dat helemaal in lijn is met jullie wensen.

Ik heb gezegd.

Referenties

- I Rennen HJ, Corstens FHM, Oyen WJG, Boerman OC. New concepts in infection/inflammation imaging. *Q J Nucl Med* 2001;45: 167-173.
- II Oyen WJG, Boerman OC, Brouwers FM, Barrett JA, Verheugt FWA, Ruiter DJ, Corstens FHM, van der Meer JWM. Scintigraphic detection of acute experimental endocarditis with the technetium-99m labeled glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist DMP444. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 392-399.
- III Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJM. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-261.
- IV van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, van Velthoven PCM, Comans EFI, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-1392.
- V Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes Th , Corstens FHM, Oyen WJG. Value of positron emission tomography with [F-18] fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 388-395.
- VI Langenhoff BS, Oyen WJG, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes Th, Corstens FHM, Ruers TJM. The efficacy of FDG-PET in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *Aangeboden voor publicatie*.

- VII Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414-419.
- VIII Witzig TE. Radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48 Suppl 1:S91-S95.
- IX Postema EJ, Boerman OC, Oyen WJG, Raemaekers JMM, Corstens FHM. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1725-1735.
- X Boerman OC, van Schaijk FG, Oyen WJG, Corstens FHM. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step-by-step. *J Nucl Med* 2002; ter perse.
- XI Boerman OC, Oyen WJG, Corstens FHM. Radiolabeled receptor-binding peptides: a new class of radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 195-208.
- XII Jansen ML, Oyen WJG, Massuger LF, Frielink C, Edwards DS, Rajopadhye M, Boonstra H, Corstens FHM, Boerman OC. Tumor targeting with radiolabeled $\alpha\beta 3$ integrin binding peptides in a nude mouse model. *Aangeboden voor publicatie*.

