

Oratie Prof. dr. N.H. Hendrikse

21 maart 2025

In onderstaande tekst wordt een samenvatting gegeven van de oratie van Prof. dr. Harry Hendrikse bij de aanvaarding van zijn leerstoel Translationele Radiofarmacologie aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op 21 maart 2025.

IN BEELD: Ontwikkelingen van diagnostiek tot theranostics

Tijdens mijn rede heb ik het vakgebied van translationele radiofarmacologie nader toegelicht. Aan de hand van beelden heb ik diverse aspecten besproken die van belang zijn voor translationele radiofarmacologie. De volgende aspecten zijn de revue gepasseerd.

1. het vakgebied van translationele radiofarmacologie
2. de historie van radionucliden
3. radionuclide diagnostiek
4. radionuclide therapie en theranostics
5. onderwijs en opleiding
6. de toekomst van radionuclide therapie en theranostics

Translationele radiofarmacologie

Allereerst de vraag wat translationele radiofarmacologie eigenlijk is? Translationele radiofarmacologie kunnen we definiëren als een interdisciplinair vakgebied dat zich bezighoudt met de ontwikkeling en toepassing van radiofarmaca, die in de farmacie en geneeskunde worden gebruikt voor diagnostische of therapeutische doeleinden. Het doel van translationele radiofarmacologie is om de bevindingen uit basisonderzoek

(oftewel fundamenteel onderzoek) om te zetten naar toepassingen in de klinische praktijk, waardoor nieuwe behandelingen en diagnostische technieken voor patiënten kunnen worden ontwikkeld. Hiervoor is een intensieve samenwerking tussen nucleair geneeskundigen, ziekenhuisapothekers, radiofarmaceuten, klinisch farmacologen, radiochemici, klinisch fysici, en vele andere beroepsgroepen nodig. Ontbreekt één van deze

schakels in de keten, dan gaat dat uiteindelijk ten koste van een optimale nucleair geneeskundige behandeling van de patiënt.

Historie

De basis voor radionuclide therapie werd gelegd door de ontdekking van uraniumstraling door Henri Becquerel in 1896, gevolgd door verder onderzoek van radioactiviteit door het echtpaar Marie en Pierre Curie. Hun onderzoek naar radioactieve



elementen zoals uranium en radium maakte het mogelijk om de unieke eigenschappen van radioactiviteit te begrijpen en leidde uiteindelijk tot het medische gebruik van deze elementen. Voor het ontdekken van radioactiviteit kreeg het drietal in 1903 de Nobelprijs voor de Natuurkunde voor “gezamenlijk onderzoek naar de stralingsverschijnselen, ontdekt door professor Becquerel”. Een aantal jaren later, in 1911, kreeg Marie Curie opnieuw een Nobelprijs, maar ditmaal voor de Scheikunde, voor haar ontdekking van de elementen uranium en radium. Dergelijke radioactieve elementen werden op vele verschillende wijzen toegepast. In de jaren '20 van de vorige eeuw begon men radioactieve isotopen te gebruiken, vooral radium, voor het maken van luminescente verf voor horloges. Radium-226 bleek bijzonder effectief, omdat het een sterke fluorescerende gloed gaf in het donker en lange tijd licht bleef uitstralen. Het werd vaak gemengd met een stilleervorm van verf om de wijzers, cijfers en andere delen van het horloge te accentueren. Zelfs in het donker kon je dan toch heel goed de tijd aflezen.

Radionuclide diagnostiek

Eerst worden enkele begrippen nader uitgelegd, zoals het begrip radiofarmaca en beeldvorming. Een radiofarmacon is een radioactieve stof die in de medische beeldvorming wordt gebruikt, meestal voor diagnostische óf therapeutische doeleinden. Het bestaat uit een radioactief element (een isotoop genoemd) dat verbonden is met een biologisch actief molecuul. Dit molecuul kan vervolgens binden aan specifieke weefsels of organen in het lichaam. Hiervoor zijn zogenaamde targets nodig; dit kunnen eiwitten zijn, die aanwezig zijn op celmembranen (van bijvoorbeeld kankercellen). Een geneesmiddel kan aan zo'n target binden. Bij zo'n binding herkent het geneesmiddel allereerst een

specifiek target op een cel. Als het geneesmiddel het target herkent, bindt het vervolgens daaraan. Daardoor wordt er een signaal naar de cel gestuurd. En tenslotte leidt dit signaal tot een reactie in de cel, zoals het activeren van een enzym of het veranderen van een functie. Zo heeft het geneesmiddel een effect, zoals symptoombestrijding, of bestrijding van ziekten.

Een ander begrip is diagnostiek met behulp van beeldvorming. Hiervoor maken we vooral gebruik van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie (PET). Na toediening van het radiofarmacon via de bloedbaan, kan het farmacologisch en farmacokinetisch gedrag van deze radiofarmaca met beelden vastgelegd worden. De eerste tracer, die met behulp van PET werd bestudeerd, was fluor-18 gelabeld deoxy-glucose (FDG). Dit radioactief gelabelde suikermolecuul bleek uitstekend geschikt om tumoren te visualiseren in het lichaam.

Echter, ook op andere terreinen lijkt PET een zeer belangrijke bijdrage te leveren, zoals geneesmiddelontwikkeling, monitoring en targeting van geneesmiddelen. Nieuwe ontwikkelingen en klinische mogelijkheden volgen elkaar momenteel snel op.

Klinische mogelijkheden worden toegelicht aan de hand van twee casussen:

Een 51-jarige vrouw en een 63-jarige man, beiden eerder behandeld voor een kwaadaardige hersentumor met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie, ontwikkelden nieuwe afwijkingen op de MRI. Om onderscheid te maken tussen ziekteprogressie en therapie gerelateerde schade werd bij beide patiënten het radiofarmacon fluoro-ethyl-tyrosine, afgekort (FET) toegediend en een PET-scan gemaakt.

De scan van patiënt 1 toonde een verhoogde FET-opname, wat duidt op actieve tumorgroei en dus progressie van de ziekte. Bij patiënt 2 werd daarentegen geen verhoogde opname waargenomen, wat wees op post-therapeutische schade zonder aanwijzingen voor ziekteprogressie. Deze casussen illustreren hoe FET-PET een cruciale rol speelt bij de besluitvorming over verdere behandeling van hersentumoriënten.

Naast het gebruik van FET-PET in de setting van terugkerende hersentumoren, wordt deze techniek bij Erasmus MC ook toegepast voor een nieuwe indicatie: endocrien overmatig actieve hypofyse tumoren (hypofyse adenomen). In een eerste serie patiënten heeft dit innovatieve gebruik aangetoond dat PET-MRI een belangrijke meerwaarde heeft voor de diagnostiek en behandel mogelijkheden bij deze patiëntengroep.

Een derde baanbrekende ontwikkeling binnen de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde betreft de introductie van de nieuwe radioactief gelabelde tracer, genaamd FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor). FAPI komt bij verschillende kankersoorten voor. In een eerste prospectieve, landelijke multicenterstudie voor patiënten met een onbekende primaire tumor (CUP) werd FAPI aan patiënten gegeven. De eerste resultaten laten zien dat FAPI primaire tumorhaarden kan detecteren bij patiënten waarbij conventionele FDG-PET geen aanknopingspunten voor behandeling bood.

Radionuclide therapie

Hoewel de ontwikkelingen op het terrein van behandelingen met radiofarmaca momenteel exponentieel zijn, werd dit in de vorige eeuw óók al gedaan. In 1909 werd de eerste therapie met radioactieve isotopen uitgevoerd, waarbij met behulp van radium huidkanker werden behandeld,

voor het eerst in het Memorial Hospital, het huidige Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, gevolgd door systemische behandeling van leukemie in 1913. Dit markeerde het begin van de toepassing van radionucliden in de geneeskunde.

Klinische effectiviteit van radionuclide therapie

De allereerste radionuclide therapie die in een prospectieve internationale studie een overlevingswinst liet zien, was een studie in een specifieke groep patiënten met prostaatkanker, de zogenaamde ALSYMPCA trial. Deze groep kreeg de alfastraler radium-223 (bekend onder de merknaam Xofigo en geïndiceerd voor prostaatkanker patiënten met pijnlijke uitzaaiingen naar de botten) en liet een overlevingswinst zien van 3,6 maanden ten opzichte van de groep patiënten die dit middel niet hadden gekregen. Ook de kwaliteit van leven verbeterde in deze groep. Dit kwam vooral tot uiting in verminderde bijwerkingen en minder pijnklachten. De ontwikkeling van behandeling met radionuclide therapie zette zich door in zogenaamde "image guided therapy", oftewel beeld gestuurde behandeling.

Theranostics

De combinatie van diagnostiek en therapie noemen we "theranostics". Het begrip is afgeleid van de woorden "therapie" en "diagnostiek", en het vormt inmiddels een zeer belangrijke ontwikkeling onder andere binnen de nucleaire geneeskunde en de radiofarmacie.

De periode van de jaren '40 van de vorige eeuw zijn eigenlijk het begin geweest voor de ontwikkeling van radionuclide therapie, gecombineerd met radionuclide diagnostiek. In 1941 werd voor het eerst natriumjodide-123 (als diagnosticum) gecombineerd met natriumjodide-131. Jodium-123 zendt gamma straling uit, wat gebruikt kan worden voor diagnostiek. Het wordt

vooral gebruikt om schildklierkanker op te sporen. Jodium-131 wordt vervolgens gebruikt voor de behandeling, omdat jodium-131 de schildklier van binnenuit bestraalt met bètastraling. Ten aanzien van theranostics was men in de jaren '40 van de vorige eeuw zijn tijd eigenlijk ver vooruit!

Het doel van theranostics is dus om gepersonaliseerde geneeskunde mogelijk te maken door nauwkeurige diagnose-informatie te gebruiken met als doel om gerichte behandelingen met radiofarmaca te starten.

In de klinische praktijk wordt bètastraling op verschillende manieren benut, met name bij de behandeling van kanker. Het meest bekende gebruik is de toepassing van het radioactief element zelf als radiofarmacon, zoals jodium-123 en jodium-131, al eerder genoemd. Een ander theranostics koppel, wat genoemd moet worden is jodium-123-mIBG en jodium-131-mIBG voor diagnostiek en behandeling van neuroblastomen.

Maar de ontwikkelingen ten aanzien van nieuwe radiofarmaca voor theranostics zijn niet stil blijven staan. De afgelopen jaren heeft de ontwikkeling van theranostics een enorme vlucht genomen. Een grote doorbraak heeft plaatsgevonden bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren. De basis hiervoor is gelegd in de jaren '80 en '90 door de ontwikkeling van de zogenaamde octreoscan voor imaging van somatostatine receptoren. Somatostatine is een hormoon dat een belangrijke rol speelt in onze hormoonhuishouding en speelt ook een rol in de groei van neuro-endocriene tumoren. Somatostatine-receptoren zijn in grote hoeveelheden aanwezig op deze tumoren. Dit leidde tot de ontwikkeling van indium-111-octreotide. In 1994 werd de octreoscan

goedgekeurd voor klinisch gebruik. Ook een ander radionuclide, namelijk gallium-68, geschikt voor PET imaging wordt hier veelvuldig voor toegepast, resulterend in een kwalitatief betere beeldvorming. Het gaat hierbij dan om het toepassen van gallium-68-dotatate, ter visualisatie van neuro-endocriene tumoren.

Lutetium-177-dotatate, een bètastraler, is een latere ontwikkeling die therapeutische mogelijkheden biedt voor patiënten met neuro-endocriene tumoren, in het geval dat deze tumoren niet chirurgisch verwijderd kunnen worden. Dit middel werd in 2018 onder de naam Lutathera® goedgekeurd door de Food and Drug Administration. In Europa is het geneesmiddel in hetzelfde jaar toegelaten door de European Medicine Agency. Deze goedkeuringen vonden plaats na positieve resultaten uit een klinisch onderzoek (de zogenaamde NETTER trial), die de effectiviteit en veiligheid van de behandeling aantoonde.

Theranostics heeft inmiddels zijn plaats gevonden in het arsenaal van diagnostiek en behandelingen. Behalve bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren heeft theranostics ook een plaats bij de behandeling van prostaatkanker. Na vaststellen van prostaat specifieke membraan antigeen (PSMA) expressie, kan behandeling gevolgd worden met lutetium-177-PSMA als therapeutikum. Dat alles daagt natuurlijk uit om verder te onderzoeken of er andere combinaties van radiofarmaca mogelijk bijdragen aan verdere diagnostiek en behandeling van ziekten. Verschillende combinaties van radionucliden en moleculen zijn daarbij denkbaar. Bijvoorbeeld actinium-225, een alfastraler, en terbium-161, net als lutetium-177 ook een bètastraler. Binnen Erasmus MC wordt met dergelijke radionucliden een breed scala aan onderzoek

gedaan. Het gebruik van actinium-225-PSMA, als alternatief voor de inmiddels toegelaten lutetium-177-PSMA, is reeds gestart. In dit project wordt middels een klinische fase-1 studie onderzoek gedaan naar een nieuwe behandeloptie bij mannen met uitgezaaide prostaatkanker, waar andere behandelmogelijkheden, zoals prostaatverwijdering, chemotherapie of normale bestraling, niet meer mogelijk zijn.

Preklinisch onderzoek

Integratie van preklinisch onderzoek met klinische toepassingen speelt een cruciale rol in het streven naar effectievere behandelingen en betere patiëntuitkomsten. Binnen Erasmus MC wordt veelbelovend onderzoek gedaan naar verschillende radiofarmaca, die mogelijk van klinische betekenis zijn in de toekomst. Deze onderzoeken zijn in nauwe samenwerking met anderen, zoals het Research Instituut Delft, het NECSA Research Center in Zuid-Afrika en TRIUMF in Vancouver, Canada.

Voorbeelden zijn onderzoek met terbium-161-dotatate en terbium-161-PSMA. Preklinische onderzoeken laten veelbelovende resultaten zien en tonen daarmee aan dat deze radiofarmaca potentie hebben voor klinisch onderzoek en behandeling. Inmiddels is een fase 1 studie in Erasmus MC ingepland met terbium-161-PSMA bij prostaatkanker.

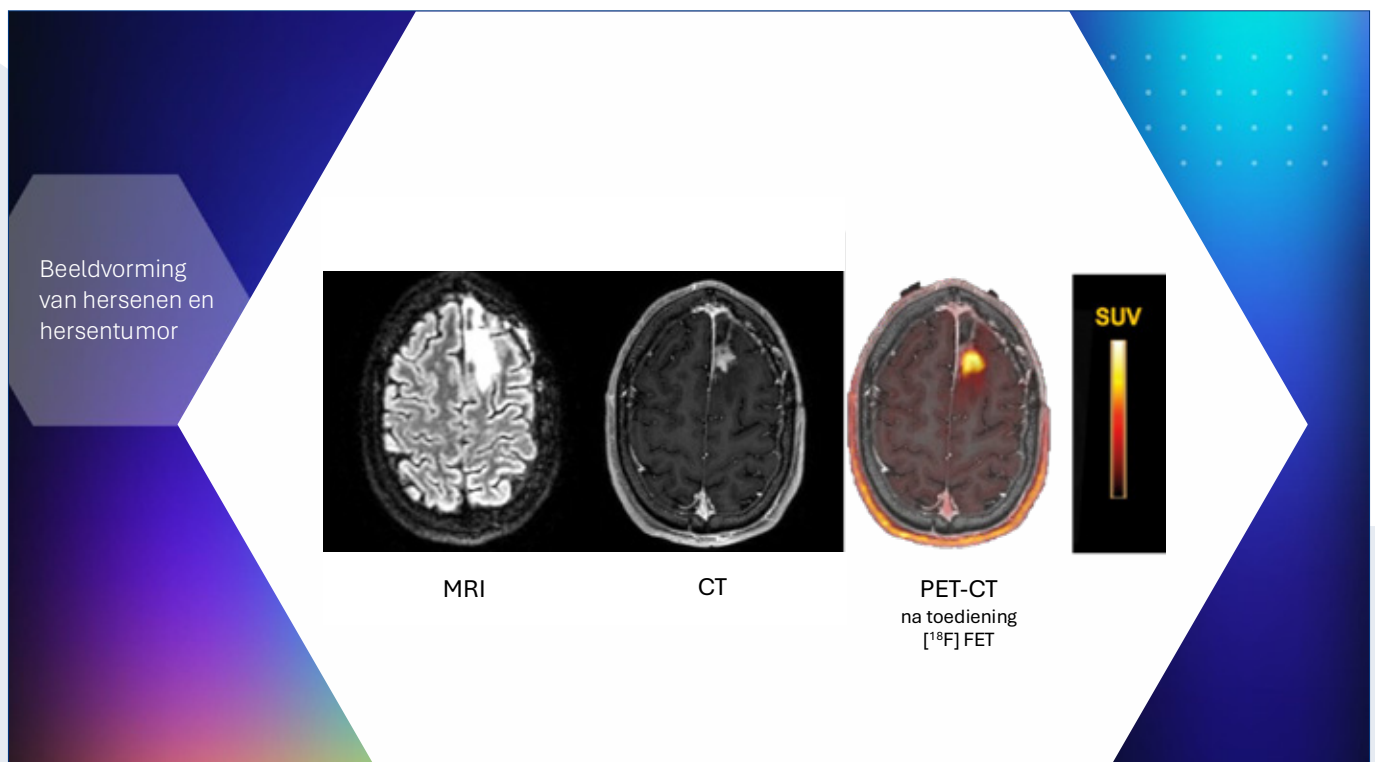
Kwantificatie en modellering

Alleen beelden bestuderen en op basis daarvan conclusies trekken over de verdere behandeling met radiotherapeutica in patiënten is te simpel. Voor een goede beoordeling over de veiligheid en effectiviteit van de behandeling moet er gerekend worden aan deze beelden middels dosimetrie, waarbij meting en evaluatie plaats vindt van de dosis ioniserende straling die aan een patiënt wordt toegediend tijdens de diagnostiek of therapie met radiofarmaca. Het doel van dosimetrie is om te bepalen hoeveel straling de patiënt ontvangt in verschillende

organen en in weefsel, zoals tumoren. Dit is nodig om ervoor te zorgen dat deze dosis veilig en effectief is voor de beoogde behandeling of diagnose, en uiteindelijk een maximaal beoogd effect met minimale bijwerkingen tot resultaat heeft. Binnen Erasmus MC wordt radiofarmacologische diagnostiek en therapie kwantitatief geanalyseerd om zo de behandeling van patiënten verder te optimaliseren en te verbeteren. Modellering ten behoeve van dosimetrie zal ons hopelijk in de toekomst in staat stellen om een voorspelling te doen of een behandeling succesvol zal zijn en welke dosering er nodig is voor een optimale behandeling.

Onderwijs en opleiding

Voor verdere ontwikkeling van het vakgebied klinische radiofarmacologie is goed onderwijs absoluut noodzakelijk, in navolging van de woorden van Nelson Mandela: "Education is the most powerful weapon which can be used to change the world". Alleen



door onderwijs en opleiding kan voldoende deskundigheid op het gebied van radiofarmacologie en radiofarmacie gewaarborgd worden. Temeer om de eerder geschetste mogelijkheden en uitdagingen ten aanzien van theranostische behandelingen in de toekomst het hoofd te blijven bieden. Het is dan ook van het grootste belang dat er voldoende aandacht geschonken wordt aan radiofarmacologie en radiofarmacie, zowel in het universitaire curriculum voor farmaciestudenten als in het opleidingsprogramma voor ziekenhuisapothekers in opleiding, maar ook in de opleiding tot nucleaire geneeskundigen en nucleair radiologen. Dit om te voorkomen dat vacatures voor dergelijke specialismen nóg moeilijker ingevuld kunnen worden dan nu al het geval is.

De toekomst van theranostics

Het innovatieve veld van theranostics richt zich op "personalized medicine" of "precision medicine", waarbij behandelingsstrategieën op de individuele patiënt zijn afgestemd. Nu, maar in de toekomst nog meer, kunnen theranostische benaderingen ons in staat stellen om op een zeer gerichte manier ziekten te diagnosticeren en te behandelen, waardoor de effectiviteit van therapeutische maatregelen toeneemt en bijwerkingen verminderd worden. De combinatie van imaging en targeted therapie kan de diagnose en behandeling van verschillende ziekten, zoals kanker, verbeteren. Maar niet alleen voor kanker zijn er theranostische mogelijkheden. Ook voor neurodegeneratieve aandoeningen (denk aan alzheimer en parkinson) en zelfs infectieziekten (denk aan sepsis) en cardiologische aandoeningen (denk aan hartinfarcten) is er in de toekomst potentie om middels theranostics deze ziekten te diagnosticeren en vervolgens te behandelen.

Nederland heeft een zeer vooraanstaande positie in de wereld op het gebied van nucleaire geneeskunde en ontwikkeling en productie van radiofarmaca. In Nederland wordt zeer gedegen onderzoek verricht in het nucleaire veld. En de ontwikkelingen groeien exponentieel. De huidige reactor in Petten en de nieuwe kernreactor, Pallas genaamd, die eveneens in Petten gebouwd zal worden, hebben daarin een zeer belangrijke rol. Deze reactor stelt ons land in staat om voorop te blijven lopen in de ontwikkeling van radiofarmaca. Ondanks de veelbelovende vooruitzichten zijn er ook aanzienlijke obstakels verbonden aan de implementatie van theranostics. De hoge kosten van theranostische behandelingen vormen een belangrijke uitdaging. De ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën is vaak duur, en de beschikbaarheid van innovatieve behandelingen kan beperkt zijn. Dergelijke behandelingen met radionuclide therapie kunnen alleen worden aangeboden in gespecialiseerde centra, die de beschikking hebben over voldoende kennis en kunde. Voor de productie van radiofarmaca zijn complexe voorzieningen en apparatuur nodig, inclusief voldoende gespecialiseerd personeel om deze productie uit te kunnen voeren. In Nederland is de mogelijkheid in ziekenhuizen voor dergelijke producties beperkt, omdat maar een beperkt aantal ziekenhuizen de benodigde infrastructuur hiervoor bezitten. Naast productiefaciliteiten zijn voor toediening van radiofarmaca, zoals alfa- en bètastralers speciale therapiekamers nodig, waar de patiënten kunnen verblijven tijdens de behandeling. Bovendien zijn er technische en logistieke uitdagingen met betrekking tot de productie en distributie van radionucliden. De

beperkte levensduur van bepaalde radionucliden maakt het noodzakelijk om onmiddellijke toegang tot deze middelen te waarborgen, wat een continue en betrouwbare aanvoer vereist. Het is essentieel dat overheden en zorginstellingen hierin investeren om een duurzame infrastructuur op te bouwen om de toegankelijkheid voor patiënten, die in aanmerking komen voor een theranostische behandeling, te waarborgen. Kortom, de integratie van theranostics in de gezondheidszorg komt met maatschappelijke en beleidsmatige uitdagingen, waar alle betrokken disciplines in gezamenlijkheid de schouders onder moeten zetten. Overheden staan voor de taak om samen met het werkveld regelgeving en richtlijnen te ontwikkelen die de veiligheid en effectiviteit van deze behandelingen waarborgen. Daarnaast is er een belangrijke rol weggelegd voor zorgverzekeraars in de vergoeding van theranostische behandelingen. Dit vraagt om een evenwichtige benadering waarbij niet alleen de kosten, maar ook de potentiële voordelen voor de volksgezondheid in overweging worden genomen.

Het vakgebied van de radiofarmacologie kent enorme mogelijkheden! In deze oratie is gepoogd deze mogelijkheden en uitdagingen in beeld te brengen. Ook is in beeld gebracht waar we in de komende jaren voor staan om nieuwe radiofarmaca te ontwikkelen ten behoeve van radionuclide diagnostiek en therapie, ten einde de patiënt met nucleaire beeldvorming optimaal te diagnosticeren en vervolgens optimaal te behandelen met radionuclide therapie. Ook ligt er een uitdaging om de waarde van theranostics te onderzoeken en klinisch te implementeren voor diverse ziekten en indicaties in de volle breedte van de geneeskunde. ♦