

De combinatie van ziekenhuisfarmacie en nucleaire geneeskunde voor gepersonaliseerde behandeling van patiënten met kanker

Interview met prof. dr. Marjolijn Lub-de Hooge



Marjolijn Lub-de Hooge (Amersfoort, 1974) heeft de opleiding Farmacie gevolgd aan de Universiteit Utrecht. In 1999 is ze verhuisd naar Groningen voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het Academisch Ziekenhuis Groningen, welke zij combineerde met de verantwoordelijkheid als apotheker voor de radiofarmacie binnen de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Na haar registratie als ziekenhuisapotheker en het afronden van haar promotieonderzoek getiteld "New receptor targeted drugs: pharmaceutical aspects and molecular imaging" heeft zij binnen de afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie (KFF) diverse portefeuilles gehad, waaronder die van hoofd sectie Patiëntenzorg. Maar de radiofarmacie en haar onderzoek met radioactief gelabelde antilichamen lopen als rode draad door haar carrière. Op dit moment werkt zij als ziekenhuisapotheker en tevens opleider en hoogleraar Ziekenhuisfarmacie aan het UMC Groningen.

Je bent in december 2020 benoemd tot hoogleraar Ziekenhuisfarmacie, in het bijzonder personalised medicine in de oncologie. Kun je toelichten wat het doel is van de leerstoel?

Veel kankerpatiënten reageren niet langdurig op behandeling met gerichte of immuuntherapieën. Dit kan verschillende redenen hebben. De medicijnen bereiken bijvoorbeeld de tumor of metastasen niet, er is geen of beperkte doeleiwit expressie, T-cellen infiltreren de tumor niet of worden niet geactiveerd. Het blijft een uitdaging om patiënten te identificeren die waarschijnlijk baat zullen hebben bij deze therapieën, dus we hebben hulpmiddelen nodig om de therapie te begeleiden en daarmee te individualiseren.

De leerstoel richt zich op de ontwikkeling, evaluatie én translatie van strategieën ten behoeve van geneesmiddelontwikkeling en personalised medicine binnen de oncologie. De specifieke focus ligt op doelgerichte en immuuntherapie en op de rol van beeldvorming in combinatie met onder andere PK/PD en weefsel modellering. Dit betreft onder meer de ontwikkeling, evaluatie en translatie van radioactief gelabelde gemanipuleerde biomoleculen om daarmee inzicht te krijgen in hun farmacologisch gedrag en zo geneesmiddelontwikkeling te versnellen. Daarnaast zullen strategieën worden ontwikkeld en geëvalueerd gericht op het in beeld brengen van immuunrespons en andere farmacodynamische veranderingen van behandeling met (combinaties van) doelgerichte- en (radio)immunotherapie met als doel patiënten selectie vooraf (respons/non-respons) en optimaliseren van therapie door vaststellen van rationele (combinatie)behandeling.

Hierbij wordt ook sterk gefocust op innovatieve celtherapieën, zoals de T-cellen met een chimeer antigeen receptor (CAR-T cellen). Ik zal verschillende beeldvormende technieken (optisch, nucleair en massa spectrometrie imaging) combineren en integreren met PK/PD modeling. Het onderzoek heeft een sterk translationele benadering.

Wat maakt het voor jou als ziekenhuisapotheker zo interessant om betrokken te zijn bij het vakgebied nucleaire geneeskunde?

Eigenlijk heel erg veel aspecten. Ik ben als ziekenhuisapotheker geïnteresseerd in geneesmiddelen en hoe deze zich gedragen in het lichaam. Op de scans zie je prachtig de farmacologie in beeld, uiteraard de farmacokinetiek (PK) dus hoe verdeelt het geneesmiddel zich over het lichaam, bereikt het de tumor wel in voldoende mate, hoe is de verdeling in de tumor en waar accumuleert het nog meer. Maar ook de farmacodynamiek (PD) is mooi te bestuderen, dus het effect van het middel op de tumor én het immuunsysteem. De radiofarmacie is een dynamisch en veelzijdig vakgebied en heeft eigenlijk alles in zich van de ziekenhuisfarmacie: specialistische bereidingen (GMP), farmaceutische- en bioanalyse, farmacotherapie/farmacologie, kwaliteit en veiligheid, preklinische ontwikkeling én wetenschappelijk onderzoek. De multidisciplinaire samenwerking binnen de afdeling Nucleaire Geneeskunde met nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, radiochemici en biologen is erg leuk en stimulerend. En wat ik zelf mooi vind, in tegenstelling tot de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel, is het ontwikkeltraject van een nieuw

radiofarmacon van lab tot kliniek relatief snel, je kunt dus ook snel inspelen op nieuwe ontwikkelingen.

Jouw onderzoek richt zich op de gepersonaliseerde behandeling van patiënten met kanker. Ben je hierbij specifiek geïnteresseerd in één type kanker? Of één type behandeling?

Nee, ik richt mij niet zozeer op één type kanker of behandeling, mijn focus ligt met name bij de doelgerichte en immuuntherapie. Hierbij ben ik vooral geïnteresseerd in eiwitten en grote biomoleculen, de monoclonale antilichamen en afgeleiden ervan inclusief alle 'geknutselde' varianten, bispecifieken, fragmenten en fusiemoleculen. Geweldig interessant als je kijkt naar de huidige pijplijn van nieuwe constructen in ontwikkeling binnen de farmaceutische industrie. Het lastige aan deze constructen, die vaak meerdere aangrijpingspunten hebben, op zowel de tumor als het immuunsysteem, is dat het farmacologisch gedrag van veel factoren afhankelijk is en daarmee ook moeilijk vooraf te voorspellen is met klassiek farmacokinetisch onderzoek, én sterk kan variëren per patiënt. Het bestuderen van de biodistributie en tumoropname van de radioactief gelabelde variant kan dus enorm veel nieuwe informatie opleveren. Inzicht dat voor de industrie belangrijk is voor het verder doorontwikkelen van deze geneesmiddelen, maar ook richting kan geven aan het optimaal inzetten ervan in de kliniek (juiste geneesmiddel, voor de juiste patiënt, in de juiste dosering, op het juiste moment, al dan niet in combinatie met andere middelen). Bij de celtherapieën, waaronder de CAR-T-cellen, spelen vergelijkbare vragen. Niet alle patiënten responderen langdurig en dat kan liggen aan heel veel verschillende factoren, ik denk dat beeldvorming kan bijdragen aan het vinden van antwoorden en een krachtig middel is dat kan helpen bij het selecteren van patiënten die baat hebben bij de therapie. Naast de

biomoleculen richt ik mij dus ook op andere vormen van immunotherapie en ik probeer beeldvorming te combineren met andere technieken.

Nucleaire Geneeskunde biedt unieke kansen om therapieën persoonsgericht in te zetten, maar jouw onderzoek richt zich ongetwijfeld niet alleen op dit vakgebied. Welke facetten onderzoek je nog meer?

Klopt, mijn leerstoel betreft de Ziekenhuisfarmacie en is dus breder dan de radiofarmacie, al is dat wel een belangrijke pijler. Vanuit de KFF wordt veel therapeutische drug monitoring (TDM)/bioanalyse en PK/PD onderzoek gedaan. Op gebied van de oncologie ben ik daarbij betrokken en ik wil dit graag ook combineren met het imaging onderzoek, momenteel werk ik onder meer aan een op fysiologie gebaseerd PK model. Nadeel van PET, naast de radioactiviteit, is de resolutie op celniveau. Ik werk ook aan optical imaging met fluorescent gelabelde antilichamen en daarnaast heeft ook hoge resolutie massa spectrometrie imaging (MSI), waar we binnen het lab van de KFF aan werken, de mogelijkheid om concentratie en locatie van geneesmiddelen in weefsel in beeld te brengen. Ik wil de verschillende imaging technieken (optisch, nucleair en MSI) combineren en integreren met PK/PD modeling. Verder ben ik ook betrokken bij de biotechnologische ontwikkelingen binnen de afdeling, met name de "geneesmiddelen voor geavanceerde therapie", waaronder productie van CAR-T cellen.

In jouw onderzoek komen heel veel verschillende vakgebieden samen. Hoe zorg je ervoor dat de samenwerking in zo'n multidisciplinair team goed verloopt?

Wetenschap is teamwerk en samen kun je veel meer bereiken. Ik ben een echte teamplayer, ik geniet enorm van de multidisciplinaire samenwerking en vind dat erg motiverend. Samen, ieder vanuit z'n eigen expertise het maximale

bijdragen aan de studie, tot nieuwe inzichten komen en een probleem oplossen. Als ziekenhuisapotheker ken ik de kliniek goed, maar ik snap de biologie en (radio)chemie ook goed. Mijn onderzoek is bij uitstek translationeel en ik probeer steeds de verbinding te leggen tussen kliniek en prekliniek. Samenwerking met farmaceutische bedrijven geeft weer een heel andere dynamiek ook omdat er andere belangen meespelen. Dat vraagt flexibiliteit, maar ten aanzien van de ontwikkeling en GMP validatie ook een strakke organisatie en planning. Het is fantastisch om te kunnen bijdragen aan de allernieuwste ontwikkelingen!

Jouw leerstoel is een bijzondere, namelijk een Aletta Jacobs-leerstoel. Kun je hier iets meer over vertellen en wat dit voor jou betekent?

Ook al is het aandeel vrouwelijke hoogleraren in Nederland over de jaren toegenomen, het is nog altijd relatief laag, zeker als je bedenkt dat op dit moment ruim 52% van de studenten en ongeveer de helft van de promovendi vrouw is. Vorig jaar heeft de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) een stimuleringsfonds gecreëerd voor het instellen van vijftien nieuwe leerstoelen, exclusief bedoeld voor vrouwelijke wetenschappers. Hiermee konden bestaande Universitair Hoofddocentposities versneld worden omgezet naar Hoogleraar posities. De leerstoelen zijn vernoemd naar het boegbeeld van de RUG: dr. Aletta Jacobs. Aletta H. Jacobs (1854-1929) was de eerste vrouwelijke student die aan een Nederlandse universiteit begon met een opleiding. Ze begon in 1871 geneeskunde te studeren in Groningen en promoveerde op 8 maart 1879 op een proefschrift over de fysiologie en pathologie van de hersenen. Na haar studie heeft Aletta Jacobs op veel manieren bijgedragen aan de verbetering van werk- en leefomstandigheden voor vrouwen. Het feit dat de 15 leerstoelen snel waren ingevuld, geeft wel aan dat er meer dan voldoende vrouwen met potentie

en juiste kwalificaties zijn. Soms is een extra duwtje nodig. Deze leerstoelen zijn daarom een prachtig initiatief van de RUG en hebben mij de kans geboden eerder naar deze positie door te stromen.

Naast jouw werkzaamheden als ziekenhuisapotheker en onderzoeker ben je ook betrokken bij onderwijs. Wat houdt dat in?

Ik ben opleider voor de AIOS ziekenhuisfarmacie en daarmee verantwoordelijk voor de organisatie van de opleiding, de aansturing van het opleidingsproces en eindverantwoordelijk voor de opleiding van een AIOS tot ziekenhuisapotheker. Daarnaast geef ik onderwijs binnen verschillende master programma's

van de Faculteit der Medische Wetenschappen en Faculteit Science and Engineering. Ik probeer onder meer om studenten inzicht te geven in inter- en intra-individuele variabiliteit in therapie respons en het voorspellen daarvan, farmacologisch gedrag en tumor targeting van biomoleculen/doelgerichte therapie, dosis-respons relatie, patiënten selectie, en nieuwe innovatieve therapeutische benaderingen. En ook in ontwikkeltrajecten en translatie van nieuwe technieken van lab naar kliniek. Regelmatig begeleid ik studenten bij hun masteronderzoek.

Je hebt een veelzijdige en drukke baan: ziekenhuisfarmacie, onderzoek, onderwijs/opleiding en patiëntenzorg.

Wat doe je om dit af en toe los te kunnen laten en de ontspanning op te zoeken?

Leuke dingen ondernemen met mijn man en kinderen, en vooral (samen) sporten! Mijn grote passie is tennissen, dit doe ik al 40 jaar fanatiek en met heel veel plezier. Op de tennisbaan met vriendinnen of met één van de kinderen vergeet ik even alle sores en ga ik helemaal op in het spel. Maar hardlopen werkt voor mij ook goed om het hoofd leeg te maken en nieuwe energie en ideeën op te doen. De kinderen hebben mij enthousiast gemaakt om ook wat wedstrijden (mee) te lopen en zo heb ik na de jaarlijkse ladies run, de 4-mijl en Plantsoenloop, vorig jaar ook de Halve van Haren gelopen, ook leuk om een nieuw doel te hebben. In de zomervakanties gaan we hiken in de bergen, meestal de Alpen of Pyreneeën. Fietsen en schaatsen doe ik ook graag.

Als je de komende 10 jaar verder kunt werken aan het onderzoek, welke vraag zou je dan het liefst beantwoorden en waarom?

Ik vind de ontwikkelingen op gebied van de celtherapieën geweldig interessant, maar ondanks indrukwekkende resultaten, respondeert slechts een deel van de hematologie patiënten langdurig, terwijl er wel aanzienlijke toxiciteit is en de behandeling ook erg duur is. Bij patiënten met solide tumoren slaat behandeling door veel factoren nog helemaal niet aan, denk bijvoorbeeld aan de immunosuppressieve micro omgeving van de tumor, upregulatie van immuun checkpoint eiwitten en uitputting van de T-cellen. Ik zou komende jaren met mijn technieken willen bijdragen aan inzichten die de verdere ontwikkeling van deze celtherapieën versnellen en richting geven aan het selecteren van patiënten voor een specifieke behandeling of combinatietherapie. Ik hoop dat we over 10 jaar ook voor deze patiënten stappen dicht bij therapie-op-maat zijn!

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: Werkzame stof: radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). **Hulpstoffen:** Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2



m.n.de.hooge@umcg.nl ♦