

Nucleaire beeldvorming en therapie in immuno-oncologie



Sinds 1 maart 2021 bekleedt prof. dr. Sandra Heskamp de leerstoel "Nucleaire beeldvorming en therapie in immuno-oncologie" aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Wij vroegen prof. Heskamp naar het doel en de relevantie van haar leerstoel.

De introductie van immunotherapie heeft ertoe geleid dat de behandeling van patiënten met kanker de afgelopen jaren aanzienlijk is verbeterd. Eén van de voornaamste voorbeelden van immunotherapie zijn immuun checkpoint remmers. Dit zijn antilichamen die de rem van de eigen afweercellen afhalen, waardoor deze cellen vervolgens tumoren kunnen opsporen en opruimen. Hoewel zeer veelbelovend heeft slechts een deel van de kankerpatiënten daadwerkelijk baat bij deze middelen. Daarnaast kunnen ernstige bijwerkingen optreden en zijn de behandelkosten hoog. Op dit moment is het onvoldoende duidelijk welke factoren bepalen of een patiënt wel of geen goede respons krijgt en

welke combinatie van verschillende therapieën de uitkomst kunnen verbeteren. Het doel van mijn leerstoel is het ontwikkelen van innovatieve nucleaire beeldvormende technieken en behandelingen om immunotherapie voor patiënten met kanker effectiever en persoonsgericht in te zetten.

Nucleaire beeldvorming biedt unieke mogelijkheden om beter inzicht te krijgen in de biologie van tumoren. De effectiviteit van immunotherapie is afhankelijk van verschillende factoren waaronder eigenschappen van de kankercellen zelf en het micromilieu waarin zij zich bevinden. Het micromilieu is complex en bestaat o.a. uit bloedvaten, afweercellen, fibroblasten, signaalmoleculen en extracellulaire matrix. Een slechte doorbloeding kan bijvoorbeeld leiden tot hypoxie (lage zuurstofconcentratie) waardoor tumorcellen resistent worden tegen conventionele behandelingen zoals chemotherapie en externe bestraling. Daarnaast ontstaat er in deze hypoxische gebieden een zuur tumor micromilieu, waarin de werking van bepaalde afweercellen geremd wordt. Dit kan leiden tot resistentie tegen immunotherapie. Met behulp van nucleaire beeldvorming ga ik de relatie tussen het tumor micromilieu en respons op immunotherapie bestuderen. Hierbij ben ik specifiek geïnteresseerd in de effecten van hypoxie en het gedrag van CD8+ T-cellen, belangrijke effectorcellen in de anti-tumor immuunrespons. Daarnaast is nucleaire beeldvorming een uitstekende technologie om in een vroeg stadium van medicijnontwikkeling het in vivo gedrag van deze middelen te bestuderen. Door nieuwe immunotherapeutica radioactief

te labelen is het mogelijk om de verdeling van het middel in proefdieren en patiënten te bepalen en te onderzoeken in welke organen het effectief is (bijvoorbeeld tumor, lymfeklieren) en in welke organen het mogelijk bijwerkingen veroorzaakt.

Nucleaire therapie is een behandeling om tumoren heel specifiek te bestralen met behulp van therapeutische radiotracers. Dit maakt het mogelijk om bij patiënten met gemetastaseerde kanker een hoge stralingsdosis in de verschillende tumor leasies af te leveren terwijl gezond weefsel gespaard blijft. Deze behandeling leidt tot stralings-geïnduceerde celdood en creëert potentieel een immunogeen micromilieu waardoor tumoren gevoeliger worden voor immunotherapie. Deze effecten zijn voor externe radiotherapie deels beschreven maar het is onduidelijk in hoeverre dit rechtstreeks vertaald kan worden naar radionuclide therapie omdat we hier gebruik maken van met name alfa- en betastraling in plaats van conventionele gammastraling. Tevens is de dosis, duur, dose-rate en eventuele fractionering wezenlijk anders, wat gevolgen heeft voor de biologische effecten in tumorweefsel. In het kader van radionuclide therapie zijn alfadeeltjes zeer interessant omdat ze vanwege hun korte dracht en hoge energie in staat zijn om direct ernstige DNA schade aan te brengen, onafhankelijk van de zuurstofconcentratie in de tumor. Dit maakt ze mogelijk geschikt om hypoxische tumorcellen te behandelen die normaal gesproken resistent zijn tegen conventionele bestraling en immunotherapie. Hoe effectief radionuclide therapie werkt, wat de effecten zijn op tumor immuno-

micromilieu, en wat de optimale condities zijn om de effectiviteit van immunotherapie te versterken is grotendeels onbekend en zal onderdeel zijn van mijn onderzoek de komende jaren.

Onderzoek naar de rol van nucleaire beeldvorming en therapie binnen de immuno-oncologie vraagt om een multidisciplinaire aanpak waarbij (radio)chemici, biologen, immunologen, nucleair geneeskundigen, oncologen en andere klinici en onderzoekers nauw samenwerken om hun expertise te

bundelen. Fundamentele vragen kunnen onderzocht worden in cellen en geavanceerde muismodellen, maar uiteindelijk is een vroege translatie naar de patiënt essentieel om te waarborgen dat het uitgevoerde onderzoek ook relevant is voor de dagelijkse klinische praktijk.

De oratie van prof. dr. Sandra Heskamp zal plaatsvinden op donderdag 31 maart 2022 om 15:45 aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

sandra.heskamp@radboudumc.nl ♦



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Voor volledige informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.

Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN: Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (¹⁸F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** VIZAMYL is een radiofarmacoon geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β -amyloidplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (¹⁸F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolumen mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. **Wijze van toediening:** VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (¹⁸F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Mogelijkheid van overgevoeligheds- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (¹⁸F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (¹⁸F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β -amyloidplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β -amyloidplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MroCT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve

aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementiën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (¹⁸F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervalsing, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente geregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PET-radioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacoon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmacoon bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen. **BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN:** Anafylactoïde reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmacoon voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R.). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiters gedateerd 11 maart 2020.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of tel. (+31) 040 2991000.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven, www.gehealthcare.com
© 2020 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
05-2020 JB55523NL1/JOS THE NETHERLANDS