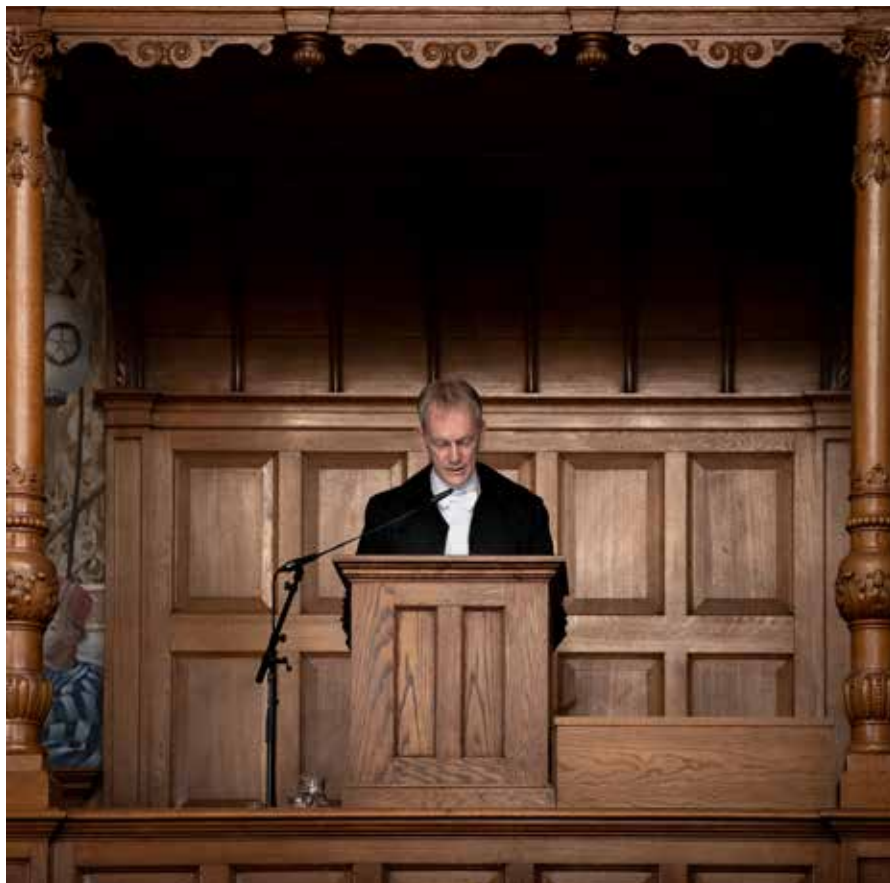


Pas als je kijkt, kun je het zien

E.F.J. de Vries



Rede uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar 'Translationele Moleculaire Beelvorming, in het bijzonder met PET' aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 9 november 2021

Leden van het College van Bestuur, zeer geachte aanwezigen,

Pas als je kijkt, kun je het zien.... Ik heb deze parafrasering van Johan Cruijff als titel voor mijn oratie gekozen, niet als verwijzing naar mijn verleden als voetbalscheidsrechter, maar omdat het een goede weergave is van de essentie

van mijn vakgebied: de translationele moleculaire beeldvorming. Stelt u zich eens voor dat u ruim 100 jaar geleden arts was en wilde zien wat er zich in het lichaam van uw patiënt afspeelde. U had dan niet veel andere mogelijkheden dan te snijden en met uw eigen ogen te kijken. Met de introductie van beeldvormende technieken veranderde dit. Scans zijn de nieuwe ogen van de arts geworden. Aanvankelijk waren deze scans vooral geschikt om de structuren van de weefsels af te beelden, maar tegenwoordig kunnen we met zogenaamde moleculaire beeldvormende technieken ook kijken naar de functie van organen, maar... *Pas als je kijkt, kun je het zien.*

PET

Binnen mijn leerstoel zal mijn aandacht vooral uitgaan naar moleculaire beeldvorming met Positron Emissie Tomografie, ook wel een PET-scan genoemd. Sinds mijn aantreden in het UMCG 25 jaar geleden, heeft PET een enorme ontwikkeling doorgemaakt en ik ben ervan overtuigd dat dit nog maar het topje van de ijsberg is. In de komende 20 minuten, zal ik u beschrijven wat er allemaal komt kijken bij de ontwikkeling van een nieuw type PET-scan en illustreren hoe PET kan bijdrage aan het onderzoek naar nieuwe medicijnen.

Bij het maken van een PET-scan gebruiken we een speurstof, ook wel een tracer genoemd. Deze tracer bestaat uit een deel dat specifiek bindt aan een bepaald aangrijpingspunt in het lichaam. Dit kan bijvoorbeeld een receptor, of een enzym zijn. Het andere deel van de tracer bestaat uit een radioactief atoom, dat een signaal uitzendt dat buiten het lichaam door een speciale camera kan worden gemeten en omgezet in 3-dimensionale beelden. PET-tracers bepalen zo welke processen in het lichaam worden afgebeeld en zijn daardoor de moderne ogen van de arts geworden. Door met een PET-scan in het lichaam te kijken, kan de arts dus zien wat er met de patiënt aan de hand is, maar... *Pas als je kijkt, kun je het zien.*

Besluitvorming

Doordat personeel en financiële middelen in de zorg steeds meer onder druk komen te staan, zal het maken van keuzes steeds belangrijker worden. Artsen zullen zich in de toekomst waarschijnlijk vaker moeten

afvragen of het wel zinvol is om een dure behandeling – met mogelijk vervelende bijwerkingen – te geven aan een patiënt. Zo'n lastige keuze zou natuurlijk veel makkelijker zijn als we vooraf kunnen voorspellen of de patiënt ook daadwerkelijk baat heeft bij de behandeling. Dit is nu precies waar PET een rol zou kunnen spelen. Immers, als we met een PET-scan kunnen vaststellen dat het aangrijpingspunt voor een bepaald medicijn **niet** aanwezig is, kunnen we met meer vertrouwen voorspellen dat de patiënt **geen** baat zal hebben bij de behandeling.

Ik zal dit proberen te illustreren met een voorbeeld uit ons eigen onderzoek. De oestrogenreceptor is een belangrijk aangrijpingspunt voor medicijnen tegen borstkanker. In het UMCG hebben we als eerste in Nederland een PET-tracer geïntroduceerd, waarmee we kunnen vaststellen of deze receptoren in de tumoren aanwezig zijn. In ons onderzoek, hebben we met deze tracer een PET scan gemaakt bij een groep patiënten, waarvan de ziekte niet goed beoordeeld kon worden met de standaard diagnostiek. De uitslag van de PET-scan bleek echter grote impact te hebben, want bij bijna de helft van de patiënten werd de voorgenomen behandeling gewijzigd op basis van deze scan (1,2). Een ander groot voordeel van de PET-scan is dat we niet alleen kijken naar één enkele tumormetastase, zoals met een biopt, maar naar het hele lichaam. Hierdoor zien we regelmatig scans van patiënten, waarbij het aangrijpingspunt voor een medicijn maar in een deel van de uitzaaiingen aanwezig is. Dit betekent dat het medicijn slechts effectief kan zijn in een deel van de uitzaaiingen en kan dus verklaren waarom sommige patiënten onvoldoende reageren op een behandeling. Kortom ... *Als je naar het hele lichaam kijkt, kun je meer zien.*

De ontwikkeling van nieuwe PET-tracers

Met PET kunnen we theoretisch ieder aangrijpingspunt in het lichaam afbeelden, mits er een geschikte tracer is. Helaas zijn voor veel aangrijpingspunten van dure medicijnen nog geen PET-tracers beschikbaar en dus zullen we deze nog moeten ontwikkelen. Een PET-tracer wordt beschouwd als een geneesmiddel en dus zullen wij bij de ontwikkeling van een nieuwe PET-tracer dezelfde stappen moeten doorlopen, als bij de ontwikkeling van een medicijn.

Tracer selectie

Natuurlijk zullen we eerst moeten bepalen wat we precies met een PET scan willen meten. Dit betekent dat relevante problemen uit de kliniek vertaald moeten worden naar een geschikt aangrijpingspunt voor de nieuwe PET-tracer. Dit zal alleen lukken als er goed overleg is tussen behandelend artsen en onderzoekers die nieuwe tracers ontwikkelen. Verwachtingenmanagement is daarbij essentieel, want de ontwikkeling van een nieuwe PET-tracer is nu eenmaal een langdurig proces.

Als duidelijk is wat we willen meten, zullen we moeten bepalen hoe we dit gaan meten. Dit betekent dat we een stof moeten vinden die selectief bindt aan het biologische molecuul, waarvan we een PET-scan willen maken. Bij de ontwikkeling van medicijnen door de farmaceutische industrie worden meestal duizenden stoffen getest, waaruit uiteindelijk enkele veelbelovende stoffen worden geselecteerd om verder te testen. Onderzoekers die een PET-tracer willen ontwikkelen hebben deze mogelijkheid meestal niet. Wij kunnen vaak maar een paar stoffen testen. Deze stoffen selecteren we op basis van literatuuronderzoek, of zijn afgeleid van bestaande medicijnen. Een goed medicijn is

echter meestal geen goede PET-tracer. Medicijnen worden bij voorkeur als pil toegediend, terwijl tracers in een ader worden geïnjecteerd. Bij medicijnen draait het om het therapeutisch effect, terwijl tracers juist geen fysiologisch effecten mogen vertonen. Medicijnen moeten lang in het bloed blijven circuleren, zodat de patiënt minder vaak een pil hoeft te slikken, terwijl een tracer zo snel mogelijk uit het bloed moeten verdwijnen. Bij een PET-tracer gaat het namelijk vooral om het contrast tussen het specifieke signaal afkomstig van het aangrijpingspunt en het achtergrondsignaal. Kortom, de ideale eigenschappen van een medicijn verschillen fundamenteel van die van een PET-tracer. Om een medicijn om te bouwen naar een PET-tracer, zullen we de chemische structuur dus flink moeten aanpassen. Als een alternatieve benadering zou ik graag samen met de farmaceutische industrie op zoek gaan naar stoffen die zijn afgefallen in het geneesmiddelenonderzoek. Stoffen die niet geschikt zijn als medicijn, vanwege bijvoorbeeld een te snelle klaring uit het bloed, zouden juist hele goede PET-tracers kunnen zijn. Een goede samenwerking tussen industrie en universiteit zou dus kunnen helpen bij het identificeren van potentiële nieuwe PET-tracers. Zo'n samenwerking zou ook van belang kunnen zijn voor de industrie, want de nieuwe PET-tracer zou weer van toegevoegde waarde kunnen zijn voor het geneesmiddelenonderzoek van de industrie. Ik zal hier aan het eind van mijn verhaal op terugkomen.

Radiochemie

Als een geschikte stof is geïdentificeerd, zal vervolgens een radioactief atoom in de tracer moeten worden ingebouwd. De meest gebruikte radioactieve atomen voor PET leven maar heel kort, meestal maar enkele minuten tot enkele uren. Dit betekent dat we voor de synthese van een PET-tracer uitsluitend zeer

snelle chemisch reacties kunnen gebruiken. Bovendien moeten we het productieproces kunnen automatiseren om het personeel te beschermen tegen de radioactieve straling. Hierdoor is het spectrum aan chemische reacties dat ons als radiochemici ter beschikking staat zeer beperkt, met als gevolg dat vele potentiële tracers niet gesynthetiseerd kunnen worden. In de laatste jaren zien we wel enige ontwikkelingen op dit gebied, maar toch is er nog een grote behoefte aan fundamenteel onderzoek naar nieuwe chemische reacties, die geschikt zijn voor de synthese van PET-tracers. Binnen de Rijksuniversiteit Groningen zijn er onderzoeksgroepen op het gebied van de organische chemie, die behoren tot de wereldtop. Door gebruik te maken van deze expertise, verwacht ik dat we echt het verschil kunnen maken. Daarbij zullen we wel rekening moeten houden met verschillen tussen organische chemie en radiochemie. De nieuwe chemische reacties moeten niet alleen kunnen worden uitgevoerd in een organisch chemisch laboratorium, maar ook kunnen worden geautomatiseerd in een productiefaciliteit van een ziekenhuis. Voor zeer snelle reacties zijn vaak zeer reactieve chemicaliën nodig. Deze zijn meestal zeer gevoelig voor vocht of zuurstof uit de lucht, zijn lastig te hanteren in een productiefaciliteit, of zijn niet compatibel met de kunststof slangen en kleppen van syntheseapparaten. Kortom, organisch chemici en radiochemici zullen al in een vroeg stadium moeten samenwerken om te voorkomen dat nieuwe reacties worden ontwikkeld, die in de praktijk niet toepasbaar zijn, want ... *Pas als je samen kijkt, kun je het hele probleem zien.*

GMP

Voor toepassing van nieuwe PET-tracers in mensen moet de productie uitgevoerd worden

volgens strikte farmaceutische richtlijnen, de zogenaamde GMP-richtlijnen. Deze GMP-richtlijnen beogen de betrouwbaarheid van het productieproces en de veiligheid van de patiënt te waarborgen. De introductie van GMP-richtlijnen voor de productie van PET-tracers heeft veel goede dingen gebracht, maar is ontegenzeggelijk ook gepaard gegaan met een enorme toename van administratieve procedures. Ter illustratie, vóór de introductie van GMP-richtlijnen in het UMCG, ongeveer 10 jaar geleden, werd het hele productieproces van een PET-tracer uitgevoerd door 1 analist, die daarbij een invulformulier van 1 pagina gebruikte. Inmiddels zijn er bij hetzelfde proces 4 analisten betrokken en is het invulformulier gegroeid tot een document van 19 pagina's. De implementatie van GMP-richtlijnen heeft dus ook geleid tot een hoge papieren muur, die vooral lijkt te dienen als effectieve verdediging tegen lastige vragen van inspecteurs. Dit effect is overigens niet uniek voor GMP, maar zien we ook op andere plaatsen, niet alleen in de zorg, maar in de hele maatschappij.

Terugkijkend op de afgelopen tien jaar moeten we toch ook constateren dat de introductie van GMP in het UMCG niet aantoonbaar heeft geleid tot een hogere betrouwbaarheid van de productie van PET-tracers. Een verklaring hiervoor is dat professionals, die vooral bezig zijn met het invullen van documenten, minder tijd hebben om te kijken naar het productieproces zelf. Dit kan tot gevolg hebben dat afwijkingen niet meer vroegtijdig worden geconstateerd, waardoor de productie mislukt, scans moeten worden geannuleerd en de behandeling van patiënten moet worden uitgesteld. Om dit te voorkomen, zouden we weer terug moeten naar de basis: professionals moeten zich weer kunnen richten op de taken waarvoor

ze zijn opgeleid. Om dit te bereiken wil ik pleiten voor de invoering van **bewijs-gestuurde bureaucratie**.

Daarmee bedoel ik een beperking van de administratieve last tot uitsluitend die documenten en procedures, die in de dagelijkse praktijk bewezen nuttig en noodzakelijk zijn. Hopelijk zal dit dan leiden tot *meer zorg door minder papier*.

Preklinische evaluatie

Zodra de synthese van een PET-tracer gereed is, kan de preklinische evaluatiefase beginnen. In deze fase zal de tracer eerst op het lab in cellen worden getest en later in kleine proefdieren, meestal muizen of ratten. Gelet op het maatschappelijke sentiment ten aanzien van het gebruik van proefdieren, zullen ook wetenschappers de noodzaak van dierstudies steeds kritischer moeten beoordelen en waar mogelijk overstappen op alternatieven. Bij de evaluatie van nieuwe PET-tracers zijn goede alternatieven echter nog niet beschikbaar. Experimenten in cellen kunnen worden gebruikt voor een eerste evaluatie van tracers, maar zijn niet in staat om het gedrag van de nieuwe tracer in het lichaam te voorspellen. Om een betere voorspelling te kunnen maken, zullen we de opzet van cel-experimenten fundamenteel moeten wijzigen. In plaats van experimenten te doen met een platte, 2-dimensionale laag cellen, zouden we cellen in 3 dimensies kunnen laten groeien tot een soort mini-orgaantje, een zogenaamde organoïde. Een andere interessante ontwikkeling is de orgaan-op-een-chip technologie. Hierbij worden de celstructuren en functionele eigenschappen van een orgaan op een kleine chip nagebootst. De chips zijn ook voorzien van kleine vloeistofkanaaltjes, waarmee de bloedsomloop kan worden geïmiteerd. Zo kan de blootstelling van de cellen aan een bepaalde stof over de tijd worden

gevarieerd. Of deze alternatieve systemen daadwerkelijk geschikt zijn voor de evaluatie van PET-tracers zal echter nog moeten blijken. Het is onwaarschijnlijk dat dierstudies volledig door deze systemen kunnen worden vervangen. Voor het maken van een inschatting van de farmacokinetiek, distributie, stalingsbelasting of toxiciteit van de tracer zijn dierstudies nog altijd onvermijdelijk. Ook zullen dierstudies nodig zijn om vast te stellen of we met de tracer veranderingen ten gevolge van bijvoorbeeld het ziekteproces of behandeling kunnen detecteren.

GronSAI

In het UMCG zal binnenkort een nieuwe faciliteit voor beeldvorming bij kleine proefdieren worden geopend, de 'Groningen Small Animal Imaging' faciliteit, oftewel GronSAI. In GronSAI, hebben we diverse geavanceerde beeldvormende technieken, zoals PET, MRI, CT en optische beeldvorming, samengebracht, inclusief de benodigde expertise. Zo kunnen we onderzoekers beter helpen met het kiezen van de meest geschikte scan voor een specifieke onderzoeksvraag. Ook kunnen we makkelijker verschillende type scans combineren. Eind dit jaar zal ook een nieuwe PET-MRI camera worden geïnstalleerd, waarmee we gelijktijdig een MRI-scan en een PET-scan kunnen maken. Door gelijktijdig verschillende processen in het lichaam te onderzoeken, kunnen we meer inzicht krijgen in de interacties tussen biologische processen in het lichaam. GronSAI is ook zeer geschikt om scans te combineren met gedragsexperimenten. Zo kunnen we dus ook het verband tussen biologische processen in het lichaam en het gedrag of ziektesymptomen beter kunnen onderzoeken. Hierdoor kunnen we een nog completer beeld van ziekteprocessen krijgen, en dit alles met minder proefdieren. Bovendien kunnen de resultaten uit

dit preklinisch onderzoek eenvoudig vertaald worden naar ziekteprocessen in patiënten, omdat de scans die we van proefdieren maken exact hetzelfde zijn als de scans die we in de kliniek van patiënten maken.

Klinische evaluatie

Na afronding van de dierstudies, zal een nieuwe tracer in gezonde vrijwilligers en patiënten moeten worden getest. Hierbij zullen we eerst moeten onderzoeken of de nieuwe PET-tracer ook bij mensen het gewenste biologische proces goed in beeld brengt. In deze fase, zullen vaak zeer uitgebreide scans worden gemaakt. Deze scans zijn als het ware een film van het gedrag van de tracer in het lichaam. Uit deze film kan het gewenste signaal worden ontrafeld en gecorrigeerd voor allerlei storende factoren. Het maken van zo'n film is echter zeer arbeidsintensief en belastend voor de patiënt. Zo'n scan wordt daarom eigenlijk alleen gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Voor de reguliere patiëntenzorg is het gewenst om een korte scan te maken. We maken dan geen film, maar een foto. Deze foto kan echter niet worden gecorrigeerd voor storende factoren, zoals doorbloeding of metabolisme. Om de foto juist te kunnen beoordelen, zullen we dus voor alle nieuwe tracers moeten bewijzen dat de meting op basis van de foto overeenkomt met die van de film. Dit zullen we niet alleen moeten onderzoeken in gezonde vrijwilligers, maar ook in patiënten, want ook storende invloeden van het ziekteproces zelf en effecten van geneesmiddelen moeten worden uitgesloten. Tenslotte zullen we samen met de klinici moeten vaststellen wat de toegevoegde waarde van de scan voor de kliniek is, want ... *Pas als je kijkt, kun je dat zien.*

Geneesmiddelenonderzoek

Naast het ontwikkelen van nieuwe PET-tracers, zal ik mij binnen mijn

leerstoel ook gaan bezig houden met het gebruik van PET ter ondersteuning van het translationeel onderzoek naar ziekteprocessen of nieuwe geneesmiddelen. Als coördinator contractresearch binnen het Medical Imaging Center heb ik de afgelopen jaren gemerkt dat steeds meer farmaceutische bedrijven de toegevoegde waarde van PET voor het geneesmiddelenonderzoek inzien. Ook weten steeds meer farmaceutische bedrijven de weg naar Groningen te vinden. Met een PET-scan kan immers belangrijke informatie over een medicijn worden verkregen, zoals kinetiek en dosering. In het algemeen zal een medicijn pas een therapeutisch effect laten zien, als ten minste een bepaald percentage van de aangrijpingspunten in het lichaam door het medicijn is bezet. De bezettingsgraad van het medicijn kunnen we goed meten met PET, door een scan vóór toediening van het medicijn te maken en deze te vergelijken met een scan gemaakt na toediening. Door dit voor meerdere doses te doen, kan de optimale dosering worden bepaald. Voor dit soort studies is maar een klein aantal gezonde vrijwilligers of patiënten nodig, vaak maar een stuk of 10. Toch leveren deze studies informatie op die cruciaal is voor de besluitvorming over het medicijn en het ontwerp van hele grote en dure klinische studies, maar... *Pas als je kijkt, kun je dat zien.*

In de laatste jaren wordt PET ook steeds vaker ingezet om te bepalen welke patiënten kunnen deelnemen aan een klinische studie. Bij onderzoek naar nieuwe medicijnen tegen de ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld, wordt bij de selectie van patiënten steeds vaker een PET-scan gemaakt om te bepalen of patiënten daadwerkelijk de kenmerkende eiwit-ophoping in de hersenen vertonen. Farmaceutische bedrijven investeren in deze PET-scans, omdat verschillende studies hebben laten

zien dat 12 tot 23% van de patiënten met een klinische diagnose Alzheimer bij autopsie toch geen specifieke kenmerken van Alzheimer vertonen en dus waarschijnlijk een verkeerde diagnose hebben gekregen. Door deze patiënten uit te sluiten van deelname aan een klinische studie, zal de kans groter worden dat zo'n dure studie tot het gewenste resultaat leidt.

Ten slotte wordt PET ook steeds vaker ingezet om de effectiviteit van nieuwe medicijnen vast te stellen. Met PET kunnen we rechtstreeks een relevante klinische parameter meten, waardoor vaak al in een vroeg stadium van de behandeling een effect kan worden gevonden. Denk bijvoorbeeld aan de FDG PET scan, waarmee we vaak al een verstoring van de energiehuishouding van tumoren kunnen zien, voordat de tumoren kleiner worden. Ook is PET over het algemeen minder gevoelig voor allerlei externe factoren dan bijvoorbeeld klinische symptomen. Een recent voorbeeld hiervan is het onderzoek naar het nieuwe Alzheimer medicijn Aducanumab. Hierbij werd een PET-scan gebruikt om een effect van het medicijn op de eiwit-ophoping in de hersenen van patiënten te meten. Ondanks het feit dat het klinische effect van het medicijn niet overtuigend kon worden aangetoond, heeft de Amerikaanse toezichthouder, de FDA, toch besloten een voorlopige goedkeuring voor dit medicijn af te geven op basis van de positieve resultaten van de PET-scans. Hoewel het besluit vrij controversieel is, laat dit voorbeeld toch duidelijk de kracht van PET zien.

Ten slotte

Ik hoop u ervan overtuigd te hebben, dat de PET-scan niet alleen een belangrijke rol speelt bij diagnose en follow-up van patiënten, maar mogelijk ook bij de efficiënte inzet van dure geneesmiddelen en bij geneesmiddelenonderzoek. PET heeft



in de afgelopen jaren een grote ontwikkeling doorgemaakt, niet alleen door nieuwe tracers, maar ook omdat er nieuwe PET-camera's beschikbaar zijn gekomen, waarmee we steeds nauwkeuriger en gevoeliger kunnen meten. Het UMCG heeft hierin vaak een voortrekkersrol gehad, zoals met de installatie van de eerste digitale PET-camera wereldwijd, en de onlangs geïnstalleerde total-body PET camera. Met deze nieuwe camera's kunnen we nu dingen meten die eerder niet mogelijk waren. Hoogleraar Glaudemans zal hier straks ongetwijfeld dieper op ingaan. Toch moeten we niet vergeten dat het de PET-tracers zijn die bepalen naar welk proces in het lichaam we kunnen kijken en daarmee vormen de tracers dus de ogen van de arts. De PET-camera daarentegen fungeert als de bril van de arts; de bril die bepaalt hoe scherp we kunnen zien. Om de mogelijkheden van PET in de toekomst te kunnen verwezenlijken, zullen er dus niet alleen goede camera's nodig zijn, maar zullen we vooral veel nieuwe tracers moeten ontwikkelen. Deze uitdaging kan

alleen slagen, als we de expertise uit vele disciplines kunnen bundelen en samen kunnen werken aan het ontwikkelen van efficiënte methoden, waarmee we gericht in het lichaam van de patiënt kunnen kijken, want ... *Pas als je kijkt, kun je het zien.*

Ik heb gezegd.

e.f.j.de.vries@umcg.nl ♦

Referenties

1. van Kruchten M, Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Beets-Tan RG, Schröder CP, Dierckx RAJO, de Vries EGE, Hospers GAP. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *J Nucl Med.* 2012;53(2):182-90
2. Boers J, Loudini N, Brunsch CL, Koza SA, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Hospers GAP, Schröder CP. Value of 18F-FES PET in Solving Clinical Dilemmas in Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. *J Nucl Med.* 2021;62(9):1214-20