

De beeldspraak van het geneesmiddel

Geneesmiddelenonderzoek is een langdurig en kostbaar traject. Bovendien is het risico op falen groot. Gelukkig zien farmaceutische bedrijven steeds meer het nut en de noodzaak van het uitvoeren van fase 0-onderzoek. Imaging van radioactief gelabelde geneesmiddelen met positronemissie tomografie (PET) speelt hierin een steeds grotere rol.

Auteur **prof. dr. N.H. Hendrikse**

Het gemiddelde ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel is tien tot vijftien jaar, terwijl de daarbij behorende kosten gemiddeld € 1 tot 2 miljard bedragen. Daarbij is de verwachting dat de kosten iedere vijf jaar zullen verdubbelen. Daarnaast behaalt slechts een op de tienduizend moleculen die in eerste instantie een potentieel geneesmiddel leken te zijn, de eindstreep.

De ontwikkeling van talrijke potentiële geneesmiddelen wordt gestaakt door diverse oorzaken, zoals ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen. Daarom is het van groot belang dat vroeg in het geneesmiddelontwikkeltraject al duidelijk is of een nieuw te ontwikkelen geneesmiddel het traject met succes zal doorlopen. Introductie van zogenoemd fase 0-onderzoek is daarom belangrijk, middels imaging van radioactief gelabelde geneesmiddelen met positronemissie tomografie (PET).

Middels fase 0-onderzoek is het mogelijk om:

1. het farmacologisch mechanisme van het geneesmiddel te bestuderen;

2. de juiste patiënt te selecteren door aanwezig biomarkers in het lichaam;
3. vast te stellen wat de therapeutische dosering van een potentieel nieuw middel is (door kwantitatieve meting van de receptorbezetting);
4. de biodistributie van geneesmiddelen in verschillende weefsels en organen te bepalen.

PET

Positron emissie tomografie (PET) is een *imaging tool* die bij uitstek geschikt is om dergelijk fase 0-onderzoek uit te voeren. Het zou de kosten en tijd die gepaard gaan met geneesmiddelenonderzoek drastisch kunnen reduceren. Hierdoor kan een geneesmiddel sneller beschikbaar komen voor klinische behandeling of diagnostiek. Uiteindelijk zal implementatie van fase 0-onderzoek dus moeten leiden tot een efficiëntere en goedkopere ontwikkeling van effectieve en veilige geneesmiddelen. Inmiddels hebben de FDA en het EMA richtlijnen ontwikkeld die de toepassing van fase 0-onderzoek mogelijk maken. Aangezien radiofarmaca volgens de Geneesmiddelenwet gedefinieerd worden als geneesmiddel, betekent dit dat zij volgens vigerende GMP-richtlijnen gesynthetiseerd worden. Alleen dat waarborgt de kwaliteit van het product en de veiligheid van de patiënt. Dat moet er echter niet toe leiden dat hier een te strikt regime wordt gehanteerd bij een type geneesmiddel dat slechts in kleine volumina en met een korte houd-

Fase 0-onderzoek: zeer kleine dosis

Wat is fase 0-onderzoek eigenlijk? Bij dergelijk onderzoek wordt een zeer kleine dosis van slechts 1/100 van de verwachte actieve dosis, met een maximum van 100 microgram, toegediend aan een patiënt (microdosing). Het doel van fase 0-onderzoek is uiteraard niet om farmacotherapeutische effecten te meten. Daarvoor is de dosering te laag.

baarheid wordt toegepast. Het is dan ook onnodig om industriële GMP-normen op te leggen bij de productie van radiofarmaca. PET is een *imaging tool* die zeer geschikt is om de farmacokinetiek en farmacologie van radiofarmaca te analyseren. Hierbij kan kwantitatief de affiniteit van een radiofarmacon voor een receptor worden bepaald, wat een aanwijzing kan zijn voor een farmaco-therapeutische respons. Zo is het bij de behandeling van longkankerpatiënten belangrijk dat *epidermal growth factor*-receptoren (EGFR) op de tumorcel aanwezig zijn. Alleen dan kunnen bepaalde geneesmiddelen aangrijpen op deze receptor en zo de receptor ook activeren, uiteindelijk leidend tot een farmacologische respons. Dit geneesmiddel kan nog beter en efficiënter aangrijpen op genetisch gemuteerde activerende EGFR-receptoren.

Toediening van [¹¹C]erlotinib, een radioactief gelabelde tyrosinekinaseremmer (TKI) met affiniteit voor de EGFR-receptor, toonde aan dat het radiofarmacon significant beter bond aan EGFR-gemuteerde receptoren dan aan niet-gemuteerde EGFR-receptoren. De eerstgenoemde groep reageerde klinisch ook beter op erlotinib dan de tweede groep

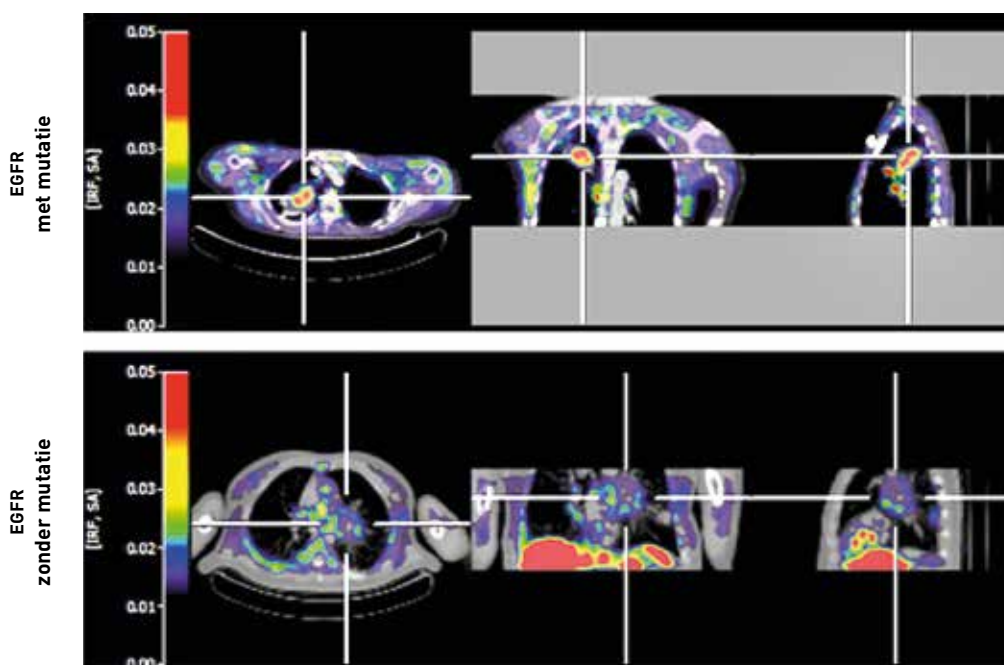
patiënten. Een voorbeeld van *personalized medicine*, therapie op maat. Dergelijke resultaten leren dat PET-imaging een belangrijke bijdrage kan leveren aan receptormutatie-analyse, op basis waarvan een patiënt zo snel mogelijk de juiste farmaco-therapeutische behandeling kan krijgen. Momenteel worden ook diverse andere TKI's radioactief gelabeld om de farmacokinetiek en dynamiek van deze radiofarmaca in mensen te bestuderen.

Voor monitoring van de therapeutische respons worden monoklonale antilichamen radioactief gelabeld. Na het labelen van bijvoorbeeld ⁸⁹Zr-rituximab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen het antigeen CD20, wordt dit radiofarmacon toegediend aan patiënten met het non-hodgelymfoom. Wanneer binding zichtbaar is van dit middel aan tumoren, betekent dit dat er binding is aan CD20-antigeen. Dat betekent dat behandeling van deze patiënten met rituximab geïndiceerd is. Op deze wijze kan zo vroeg mogelijk in het behandeltraject de juiste therapeutische keuze gemaakt worden, opnieuw een voorbeeld van *personalized medicine*.

Comedicatie kan de farmacokinetiek van

FDA EN EMA HEBBEN INMIDDELS RICHTLIJNEN ONTWIKKELD VOOR FASE 0- ONDERZOEK

PET-imaging maakt onderscheid duidelijk tussen EGFR-expressie



Opname van [¹¹C]erlotinib in patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (links axiale weergave, midden coronale weergave, rechts sagittale weergave). In de bovenste afbeelding komt de gemuteerde vorm van egfr tot expressie, in de onderste de niet-gemuteerde vorm. De beelden tonen aan dat de opname van [¹¹C]erlotinib in de EGFR-gemuteerde tumor significant hoger is dan de opname in de tumor waar EGFR niet gemuteerd is. PET-imaging is daarmee een geschikte *imaging tool* om onderscheid te maken tussen de gemuteerde en de niet-gemuteerde EGFR-expressie in niet-kleincellig longcarcinoom.

een dag



drie dagen



zes dagen



Voorbeeld van opname op verschillende tijdstippen na intraveneuze toediening van het monoklonaal antilichaam ^{89}Zr -rituximab in een patiënt met non-hodgelymfom. Door de relatief lange halfwaardetijd van ^{89}Zr kan de kinetiek gedurende langere tijd gevolgd worden. De localisatie van tumoren is goed zichtbaar, doordat de tumoren het antigeen CD20 tot expressie brengen. ^{89}Zr -rituximab bindt hier specifiek aan. Omdat binding van antilichamen aan antigenen een langzaam proces is, wordt de binding specifiek naarmate de tijd verstrijkt. Zes dagen na toediening van ^{89}Zr -rituximab is de opname in tumoren specifiek dan een dag na toediening. Specifieke opname van ^{89}Zr -rituximab in de tumoren toont aan dat de therapiekeuze voor behandeling met het monoklonaal antilichaam rituximab voor deze patiënt een juiste keuze is.

PET-STUDIES KUNNEN HET EFFECT VAN COMEDICATIE IN KAART BRENGEN

geneesmiddelen beïnvloeden. PET-studies kunnen het effect van comedicaatie in kaart brengen, zoals blijkt uit het volgende voorbeeld. In de literatuur luidt de hypothese dat bevacizumab bloedvaten, die in tumorweefsel chaotisch zijn georganiseerd, weer kan normaliseren. In een genormaliseerd bloedvatstelsel zou het aanbod van medicatie aan tumorweefsel beter verlopen. Dus als bevacizumab samen met een chemotherapeuticum aangeboden wordt aan een tumor, zou het chemotherapeuticum beter worden opgenomen, hetgeen zou leiden tot een betere tumorrespons. Maar PET-imaging-onderzoek liet het tegendeel zien. Nadat bevacizumab gegeven was aan een longkankerpatiënt, is kort daarna het radioactief gelabelde chemotherapeuticum [^{11}C]docetaxel toegediend. De opname van het radioactieve docetaxel in de tumor was significant lager in afwezigheid van bevacizumab dan in aanwezigheid van dit monoklonaal antilichaam. Bovenstaande voorbeelden laten zien wat de kracht is van PET-imaging voor farmacotherapeutische behandeling van de juiste

patiënt, met het juiste geneesmiddel, in de juiste dosering, en in het juiste doseringsschema.

Goed onderwijs

Voor verdere ontwikkeling van het vakgebied klinische radiofarmacologie is goed onderwijs noodzakelijk. Alleen dat waarborgt voldoende deskundigheid op het gebied van radiofarmacologie en radiofarmacie. Het is dan ook van het grootste belang dat er voldoende aandacht geschonken wordt aan radiofarmacologie en radiofarmacie, zowel in het universitair curriculum voor farmaciestudenten als in het ELOZ-programma voor ziekenhuisapothekers in opleiding. Dit om te voorkomen dat vacatures voor ziekenhuisapothekers met specialisatie radiofarmacie in de toekomst nóg moeilijker ingevuld kunnen worden. ■

Dit artikel is een samenvatting van de oratie, gehouden op 13 maart 2014, van prof. dr. N.H. Hendrikse ter gelegenheid van zijn inauguratie als hoogleraar Klinische Radiofarmacologie aan VU/VUmc te Amsterdam.