

Mijnheer de rector, geachtige aanwezigen,

Iedereen, behalve het cortège, heeft zojuist kunnen luisteren naar het nummer 'Human Nature', een popsong geschreven door Steve Parcaro en John Bettis in 1981 en in 1983 uitgebracht door Michael Jackson op zijn meest succesvolle album 'Thriller'. Michael Jackson vond 'Human Nature' de mooiste melodie die hij ooit had gehoord. U heeft het nu echter gehoord in een compositie van Miles Davis, een opname uit 1986. Slechts met de drie toetsen van zijn trompet weet hij deze popsong een extra dimensie te geven. Een uitstekend voorbeeld hoe je meer kan doen met minder.

Meer met minder is de titel en de rode draad van mijn oratie. De afgelopen weken heb ik veel vragen en opmerkingen gekregen over deze titel. Ik heb meerdere gissingen gehoord naar wat ik er nu eigenlijk mee bedoelde. Van Wilderiaanse opmerkingen tot ook goede grappen. Laat ik op voorhand duidelijk zijn over een mogelijke uitleg: het is niet meer doen met minder middelen. Dat zouden econometristen, maar belangrijker nog, sommige managers, bestuurders of politici graag willen horen. Maar helaas voor hen, dat is niet het doel van mijn voordracht, er zijn grenzen! Aan het eind van mijn betoog hoop ik U overtuigd te hebben van het werkelijke thema en het nut van de radiofarmacochemie in patiëntenzorg, klinisch onderzoek, preklinisch onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen.

Met deze oratie aanvaard ik de leerstoel radiofarmacochemie. De leerstoel is ingebed in het VU medisch centrum en wordt sterk ondersteund door de Faculteit der Exacte Wetenschappen van de Vrije Universiteit. Deze gezamenlijke verantwoordelijkheid voor de leerstoel is essentieel omdat radiofarmacochemie een wetenschap is die zich als een vis in het water voelt op het grensvlak van exacte wetenschappen en de kliniek: tussen chemie, fysica, farmacologie, biologie en geneeskunde.

Radiofarmacochemie is de wetenschap die moleculen labelt met radionucliden. De moleculen brengen de biologische activiteit, het radionuclide de mogelijkheid om het molecuul nauwkeurig te kunnen meten. Het bijeenbrengen van deze eigenschappen in één molecuul leidt tot een radiofarmacon of radiotracer welke geïnjecteerd kan worden in een proefdier of een mens. Vervolgens kan met speciale camera's buiten het lichaam de verdeling van het radionuclide in het lichaam gemeten worden of kan met andere meetmethoden de hoeveelheid en aard van het radionuclide in lichaamsextracten bepaald worden. Daarnaast kunnen radiofarmaca gebruikt worden voor therapie door moleculen te labelen met radionucliden die gericht schade kunnen toebrengen aan ziek weefsel. Radiofarmacochemie bij het VU medisch centrum richt zich vooral op radionucliden die gebruikt kunnen worden voor Positron Emissie Tomografie (PET), de beste beeldvormende techniek om de verdeling van radioactiviteit te meten. Zonder de juiste radiofarmaca is een PET-camera niet meer dan een zeer kostbare verzameling van topkwaliteit elektronica, het is daarom zo vreselijk belangrijk dat bij een vooraanstaande PET-groep een goede radiofarmacochemie groep is aangesloten.

Voor PET worden bijzondere radionucliden gebruikt, namelijk diegenen die een positron uitzenden. Het positron zal kort daarna annihilieren met een elektron waarbij twee fotonen ontstaan met een energie van 511 keV en een tegenovergestelde richting. Door deze twee fotonen gelijktijdig te detecteren kan de PET-camera meten waar de annihilatie heeft plaatsgevonden. Door duizenden registraties van annihilatie te combineren kan een ruimtelijk beeld gevormd worden van de verdeling van het

radiofarmacon. Een PET-camera kan dit bovendien razendsnel en heeft daarom maar een korte tijd nodig om een compleet beeld te vormen. Veelal kan dit binnen een minuut. Vervolgens kan de PET-camera opnieuw een beeld maken, waardoor de verdeling van het radiofarmacon ook in de tijd gemeten kan worden. De combinatie van de ruimte- en tijdsverdeling geeft unieke informatie over het radiofarmacon.

Radionucliden die vervallen door het uitzenden van een positron komen niet natuurlijk voor; zij worden kunstmatig gemaakt. Dit wordt gedaan middels deeltjesversnellers, zogenaamde cyclotrons, die hoog energetische protonen of deutronen kunnen maken. In hoog vacuüm en onder invloed van een elektrisch veld worden deze versneld. Door een magneetveld haaks op het elektrisch veld te zetten gaan de geladen protonen of deutronen een circulaire beweging maken. Na voldoende versnellingen door het elektrisch veld hebben de protonen of deutronen voldoende energie verkregen om een kernreactie te veroorzaken. Door ze dan te laten botsen met atoomkernen wordt er een proton of deutron aan de kern toegevoegd en tegelijkertijd een neutron, proton, alpha deeltje of een combinatie ervan uit de kern gedreven. Bijvoorbeeld zuurstof-18 verrijkt water om fluor-18 te maken: een proton de kern in en een neutron eruit.

Positron emitterende radionucliden worden gekenmerkt doordat zij een neutron tekort hebben ten opzichte van het natuurlijke isotoop, ze hebben echter dezelfde chemische kenmerken. Door dit tekort kan er meer gedaan worden met het radionuclide en het molecuul waar het is ingebouwd: meer met minder.

Een radiofarmacon zal zich niet willekeurig in het lichaam verspreiden, daar waar de bindingsplaatsen voor het radiofarmacon in het lichaam zitten, zal het radiofarmacon zich ophopen. Op deze wijze meten we met PET indirect, maar reproduceerbaar en kwantitatief, de aanwezigheid van receptoren, enzymen en andere eiwitten die biologische processen in ons lichaam besturen. Door te zorgen dat er slechts een hele kleine hoeveelheid radiofarmacon wordt toegediend, worden de biologische processen in het lichaam niet verstoord door het radiofarmacon en kan in de natuurlijke situatie gemeten worden. Dit tracerprincipe van 'De Hevesy', waarvoor hij de Nobelprijs voor Scheikunde kreeg in 1943, is de basis van de nucleaire geneeskunde en een belangrijke oorzaak van de issues die de radiofarmacochemicus met zijn handen in zijn haar laat grijpen. Meer uitdagingen door minder hoeveelheden.

Waar geneesmiddelen in milligrammen worden gedoseerd, worden radiofarmaca in microgrammen of soms minder gedoseerd. Een geneesmiddel is nog vast te houden en met het blote oog te zien, een radiofarmacon kunnen we alleen in oplossing hanteren. Door de zeer kleine hoeveelheden wordt de radiofarmacochemicus geconfronteerd met situaties waar bijvoorbeeld de kleinste verontreinigingen desastreuze gevolgen kunnen hebben.

Het is de belangrijkste reden waarom radiofarmacochemie soms weerbarstig kan zijn en waar alle betrokken onderzoekers weleens mee te maken hebben gehad. Het werken met zulke kleine hoeveelheden heeft ook voordelen, reactiesnelheden worden vaak positief beïnvloed, zuiveringen zijn vaak wat gemakkelijker te doen en er kan gewerkt worden met geminiaturiseerde opstellingen. Op deze

wijze kunnen radiofarmacochemici reacties doen die in reguliere organische chemie nauwelijks zouden verlopen, er zijn echter wel speciale voorzieningen nodig om dit veilig te kunnen doen.

De toepassing van radiofarmaca in de geneeskunde is te vinden in patiëntenzorg, klinisch en preklinisch onderzoek en geneesmiddelontwikkeling. In de patiëntenzorg worden artsen geregeld geconfronteerd met lastige vraagstukken. Het gaat dan niet over of een patiënt een griepje heeft, maar vaak over diagnoses die de toekomst van een patiënt volledig veranderen: U heeft kanker, U heeft Alzheimer, U heeft Parkinson. Buiten het feit dat de mededeling op zich al vervelend genoeg is, wil een arts een patiënt graag voorlichten over het toekomstbeeld. Wat kan de patiënt verwachten, is er genezing mogelijk? Om daarop een zo goed mogelijk antwoord te geven, kan een arts moleculaire informatie over de ziekte goed gebruiken. PET is een van de technieken die de arts en de patiënt daarbij kan helpen. Met het juiste radiofarmacon kan met PET de moleculaire status van de ziekte worden bestudeerd en in die informatie ligt het toekomstperspectief van de patiënt verscholen, bijvoorbeeld in kanker.

Na een diagnose kanker is het zeer belangrijk om te bepalen of er uitzaaiingen zijn en in welke mate deze uitzaaiingen actief zijn. Dat kan uitstekend met PET bepaald worden. Het radiofarmacon dat daarvoor wordt ingezet is een fluor-18 gelabeld suiker, fluor-18 FDG. Doordat vitale kankercellen veel suiker nodig hebben, nemen ze veel van het FDG op en worden daardoor aantoonbaar met behulp van PET. Aantonen is een ding, maar dat kunnen radiologen veelal ook met CT of MR. Met FDG-PET kan echter ook de activiteit van tumorcellen gemeten worden. En als we dat kunnen, kunnen we ook het effect van bijvoorbeeld chemotherapie meten. Een chemotherapeuticum zal kankercellen doden, deze nemen dan geen FDG meer op en het signaal in een PET-studie neemt af. Een mooi voorbeeld is een studie waarin het therapeutische effect van imatinib is bepaald met FDG-PET. Behandeling van twee maanden geeft een sterke reductie te zien van de tumoractiviteit.

FDG-PET wordt dagelijks gebruikt in de kliniek, maar kan niet in alle gevallen zinvol toegepast worden, bijvoorbeeld niet bij hersentumoren. Omdat de hersenen zelf veel energie gebruiken wordt ook veel FDG opgenomen, dit is natuurlijke opname. Dan is het lastig de tumor van de gezonde hersenen te onderscheiden. Radiofarmacochemici hebben dit probleem opgelost door een ander radiofarmacon te ontwikkelen, koolstof-11 gelabeld methionine. Dit aminozuur wordt specifiek door de hersentumor opgenomen en geeft tevens een indicatie van de vitaliteit van de tumor. Door het molecuul te veranderen, wordt andere informatie verkregen. Typisch de rol van de radiofarmacochemicus.

Als tweede voorbeeld de ziekte van Alzheimer. In sommige gevallen is de diagnose lastig te stellen: is het vergeetachtigheid, Alzheimer, of een andere vorm van dementie? Klinische testen zijn niet precies genoeg en kunnen twijfel laten bestaan bij de diagnose. Hier kan PET met koolstof-11 gelabeld PIB het verschil maken. PIB bindt aan de eiwitstapelingen in de hersenen die kenmerkend zijn voor Alzheimer, zodat een neuroloog met zekerheid de diagnose kan stellen. De eiwitstapeling kan ook in de tijd worden gevolgd, als een Alzheimerpatiënt een aantal jaren later terug komt voor een PIB-PET-scan, kan de toename van de eiwitstapeling worden gemeten. Op deze wijze krijgt de neuroloog een indicatie van de progressie van de ziekte. Voor de patiënt betekent dit vooral meer duidelijkheid, hij weet waar hij aan toe is. Helaas is er alleen nog geen therapie mogelijk. Ongeveer tien jaar geleden zijn we begonnen met klinisch onderzoek met PIB, inmiddels is het onderdeel van het palet aan diagnostische technieken die

de neuroloog tot zijn beschikking heeft. In de patiëntenzorg geeft PET meer informatie, zodat de arts meer kan betekenen voor zijn patiënt. Dankzij het radiofarmacon dat deze meerwaarde geeft, doordat het een neutron minder heeft: meer met minder.

PET is een uitstekende techniek om te gebruiken in geneesmiddelontwikkeling. Moderne medicijnen grijpen heel specifiek aan op bepaalde eiwitten. Zo ook met moderne geneesmiddelen tegen kanker. Echter niet alle kankerpatiënten zijn hetzelfde en sommigen hebben het eiwit niet waar het geneesmiddel op zou moeten aangrijpen. Collega van Dongen doet al jaren onderzoek naar PET in relatie tot dit soort geneesmiddelen. De geneesmiddelen, monoclonale antilichamen, worden gelabeld met een PET-radionuclide, zirkonium-89. Samen met radiofarmacochemici Herscheid en Visser heeft hij de basis gelegd voor wat vandaag de dag immuno-PET wordt genoemd en wat momenteel door van Dongen en Vugts zeer succesvol wordt toegepast in allerlei wetenschappelijke onderzoeken. Een voorbeeld uit de vele klinische onderzoeken, is dat met rituximab in longkanker. Het eiwit waar rituximab op moet aangrijpen is CD20; door rituximab te labelen met zirkonium-89 kan met immuno-PET worden bepaald of het CD20 aanwezig is. Zo ja, dan heeft therapie met rituximab zin, anders niet. Na de behandeling met het geneesmiddel rituximab kan met FDG-PET worden bepaald of de behandeling succesvol is geweest. De tumor is nog wel aanwezig, maar er is geen FDG-PET signaal meer, de tumor is dus niet meer vitaal. De radiofarmacochemici hebben bedacht dat zirkonium-89 goed toepasbaar zou zijn, samen met fysici bedacht hoe het radionuclide gemaakt zou kunnen worden, bedacht hoe het aan een antilichaam gekoppeld kan worden, met de preklinisch onderzoekers de werking onderzocht, samen met de apotheker bedacht hoe het radiofarmacon veilig gemaakt zou kunnen worden en met klinisch onderzoekers de humane toepassing mogelijk gemaakt. In de hele keten van de ontwikkeling van het radiofarmacon is de radiofarmacochemicus betrokken.

Met PET kan zeer effectief de receptor bezetting door een geneesmiddel worden gemeten, daarmee kan de beste dosering van een geneesmiddel worden bepaald. Dat wil zeggen: voldoende voor het gewenste effect en tegelijk zo min mogelijk om bijwerkingen te verminderen. Een mooi voorbeeld hiervan hebben we onlangs gepubliceerd: een geneesmiddel dat werkt op de dopamine D2 receptor. Met koolstof-11 gelabeld raclopride en PET kon de receptorbezetting van dit geneesmiddel gemeten worden, en zo de optimale dosis bepaald worden. Dit is gedaan in slechts dertien vrijwilligers en in totaal zestien doseringen. Met conventionele methoden is dit volstrekt onmogelijk. Met PET kan er meer informatie gekregen worden, met minder vrijwilligers. Daardoor wordt het proces van de ontwikkeling van geneesmiddelen versneld. Dat is goed voor de patiënt, want nieuwe geneesmiddelen komen eerder beschikbaar.

Docetaxel is een chemotherapeuticum dat niet werkzaam is in alle patiënten, echter de patiënten waarbij het niet werkt, hebben wel de bijwerkingen. De chemie om docetaxel met koolstof-11 te labelen is ontwikkeld door radiofarmacochemicus Erica van Tilburg en was een flinke uitdaging. Uiteindelijk is het gelukt en is koolstof-11 gelabeld docetaxel gebruikt in longkankerpatiënten. Inderdaad bleek dat een PET-studie met koolstof-11 gelabeld docetaxel voorspellend is voor de therapie. Daarnaast is koolstof-11 docetaxel gebruikt om de gecombineerde therapie van docetaxel met bevacizumab te onderzoeken. Deze gecombineerde behandeling is klinisch effectief, en men veronderstelde dat bevacizumab de opname van docetaxel positief beïnvloedt. Met koolstof-11 gelabeld docetaxel en PET

kon echter worden vastgesteld dat dit niet het geval is, en dat het zeer belangrijk is om een patiënt eerst docetaxel te geven en dan pas bevacizumab, omdat bevacizumab de opname van docetaxel juist verminderd. Door PET begrijpen we beter hoe geneesmiddelen werken.

In het huidige onderzoek werken we aan diverse nieuwe radiofarmaca voor uiteenlopende toepassingen. De efflux-transporter P-glycoproteïne werkt in de bloed-hersen-barrière als een stofzuiger; vreemde verbindingen voor de hersenen worden door P-glycoproteïne opgeruimd. Erg nuttig in de gezonde situatie, maar belangrijke geneesmiddelen in bijvoorbeeld epilepsie worden ook door P-glycoproteïne opgeruimd en dat willen we liever niet. Radiofarmacochemici Elsinga en Luurtsema hebben in het verleden een radiofarmacon ontwikkeld, koolstof-11 verapamil, waarmee de functionaliteit van P-glycoproteïne gemeten kan worden. Momenteel werken we ook aan fluor-18 gelabelde varianten van verapamil, samen met Gert Luurtsema en Philip Elsinga, belangrijk om toepassing mogelijk te maken in ziekenhuizen die niet de beschikking hebben over koolstof-11 radiofarmacochemie. Echter, verapamil is zelf een substraat voor P-glycoproteïne en als P-glycoproteïne extra actief is, wordt er geen signaal meer gemeten in de hersenen. Eigenlijk zouden we een PET-radiofarmacon willen hebben dat alleen maar bindt aan P-glycoproteïne. In het kader van een Europees project hebben we zo een verbinding geïdentificeerd, gelabeld met fluor-18 en uitgebreid onderzocht in proefdieren. We hebben nu een mogelijk PET-radiofarmacon in handen dat alleen bindt aan P-glycoproteïne, alleen moeten de reviewers nog overtuigd worden dat dit echt zo is.

Overtuigen van reviewers van een manuscript wanneer je een nieuw concept wilt publiceren, is wel vaker een uitdaging. Dat hebben we ook ervaren met het M1 agonist PET-radiofarmacon [<sup>11</sup>C]F150(S), onderzoek waarop Hans Bouter onlangs is gepromoveerd. Ook daar was het lastig reviewers te overtuigen van het nieuwe concept. Voor beide nieuwe radiofarmaca is het nu belangrijk dit onderzoek voort te kunnen zetten in humane studies.

Voor de NMDA receptor wordt al jaren gezocht naar een geschikt radiofarmacon. We hebben een nieuwe verbinding, PK209, gelabeld met fluor-18 en het lijkt erop dat dit een nieuw PET-radiofarmacon gaat worden voor de NMDA receptor. Financieel gesteund door CTMM LEARN en met Bart van Berckel als principle investigator hebben we nieuwe verbindingen ontworpen, gesynthetiseerd, getest, gelabeld en onderzocht in proefdieren. Van deze serie van verbindingen geeft PK209 het beste beeld en de verwachting is dat we inderdaad een nieuw radiofarmacon in handen hebben. Momenteel wordt [<sup>18</sup>F]PK209 onderzocht in humane vrijwilligers.

Naast deze projecten die al wat verder gevorderd zijn, lopen er momenteel meerdere onderzoeksprojecten naar nieuwe radiofarmaca. We onderzoeken nieuwe radiofarmaca om het enzym tissue transglutaminase *in vivo* met PET te kunnen onderzoeken, samen met Benjamin Drukarch. We hebben een matrix metalloprotease remmer gelabeld met fluor-18, welke we onderzoeken samen met Berthe van Eck en Hein Verberne van het AMC. We onderzoeken nieuwe labelingstechnieken om aminozuren en vervolgens peptiden met koolstof-11 te kunnen labelen binnen een EU ITN programma. We willen een PET-radiofarmacon voor het kinase ALK-5 ontwikkelen, samen met Harm Jan Boogaard, een aurorakinase A radiofarmacon, samen met de Remond Fijneman en we labelen tyrosine kinase remmers met koolstof-11 of fluor-18, veelal met Egbert Smit.

We hebben nieuwe labelingsmethoden ontwikkeld voor fluor-18 gelabelde trifluoromethyl groepen, samen met Romano Orru, en we hebben recent een folaatreceptor radiofarmacon ontwikkeld, samen met Conny van der Laken. Voor neuro-inflammatie onderzoeken we momenteel nieuwe radiofarmaca die werken op de P2X<sub>7</sub> receptor en de histamine H<sub>4</sub> receptor in het kader van het EU-project INMiND.

Allemaal projecten waarbij radiofarmacochemici onderzoek doen naar nieuwe PET-radiofarmaca om moleculaire beeldvorming mogelijk te maken. In nauwe samenwerking met preklinische en klinische onderzoekers van het VUmc en AMC en met onderzoekers van farmaceutische wetenschappen.

Ik heb in mijn voordracht nog helemaal niet gesproken over toepassingen van radiofarmaca anders dan met PET. Dit komt vooral omdat PET de hoofdlijn van ons onderzoek is. Radiofarmaca kunnen echter ook voor andere toepassingen ingezet worden. Zo doen we in samenwerking met TNO onderzoek naar radiofarmaca die gebruikt worden in humaan onderzoek in Leiden en Rotterdam, waar we, met microdosing accelerator mass spectrometry, vooruitstrevend farmacokinetisch onderzoek doen in kleine kinderen naar de kinetiek van koolstof-14 gelabeld paracetamol. Ook hebben we een project succesvol afgerond met de eerste koolstof-14 gelabelde biological. Op dit terrein liggen nog vele onderzoeksmogelijkheden met radiofarmaca open, waar we samen met de collega's van TNO aan zullen blijven werken. Daarnaast treffen we voorbereidingen om ook radiofarmaca te gaan maken voor therapie. In samenwerking met ABX-CRO werken we aan twee projecten waarbij we hopen kankerpatiënten te kunnen gaan genezen met radiofarmaca.

Ik heb U geschetst waar de radiofarmacochemie momenteel staat in de wetenschappelijke wereld, met enkele sprekende voorbeelden; nog veel belangrijker is echter de toekomst. Waar moeten de radiofarmacochemici zich op richten, waar liggen de uitdagingen?

In klinisch en preklinisch onderzoek doemen vrijwel maandelijks nieuwe wetenschappelijke vraagstellingen op die met radiofarmaca en PET onderzocht kunnen worden. Voor deze intensieve vraag naar nieuwe radiofarmaca is het van belang een zo groot mogelijke chemische gereedschapsset beschikbaar te hebben, opdat een zo breed mogelijk scala aan moleculen gelabeld kan worden. Het is belangrijk om chemische technieken te ontwikkelen die het mogelijk maken om met name koolstof-11 en fluor-18 in te kunnen bouwen in moleculen. Op dit vlak moeten radiofarmacochemici leren van en samenwerken met in het bijzonder bio-organisch chemici en met farmacochemici. De gedeeltelijke inbedding van de leerstoel radiofarmacochemie bij de Faculteit der Exacte Wetenschappen zal een belangrijke stimulans zijn. Via gezamenlijke onderzoeksprojecten kan de kennis worden uitgebreid en kunnen de mogelijkheden worden verbreed. Daardoor kunnen de juiste radiofarmaca gemaakt worden en kan PET ingezet worden als de ultieme translationele techniek. Het uitstekende basale onderzoek wat binnen het VUmc wordt verricht, kan met behulp van PET op relatief eenvoudige wijze vertaald worden naar de patiënt.

De leerstoel is ingebed in het VUmc, als academisch ziekenhuis hebben we de taak om te zorgen voor onze patiënten, maar meer nog om onderzoek te doen naar betere methoden om patiënten te behandelen. Het is denk ik inmiddels wel duidelijk zijn dat PET daar een belangrijke rol in kan spelen. De kosten gaan daarbij voor de baten uit en het VUmc profileert zich sterk met deze moderne imaging

techniek. De toekomst ziet er rooskleurig uit met de komst van het nieuwe molecular imaging centrum. Echter, de financiële crisis in de zorg heeft ook zijn weerslag op het VUmc en dure technieken staan extra onder de aandacht. De leidende rol die het VUmc heeft wordt bedreigd. Het zou het VUmc sieren als zij blijft inzetten op ontwikkelingen op het gebied van PET, ondanks de hoge kosten. Voor de toekomst van de zorg in Nederland zou dit buitengewoon voordelig zijn.

Er is grote behoefte aan nieuwe radiofarmaca voor toepassing in de patiëntenzorg. Alleen al de observatie dat FDG momenteel in circa 90% van alle PET-studies wordt gebruikt en dat dit radiofarmacon al sinds begin jaren negentig klinisch gebruikt wordt, zegt eigenlijk genoeg over het succes van nieuwe radiofarmaca. Dat succes is er niet in de patiëntenzorg. Daar moet echt wat aan veranderen en radiofarmacochemici moeten hun werk beter doen. Het heeft geen zin om tientallen radiofarmaca te ontwikkelen voor dezelfde receptor. Men kan zich beter richten op enkele radiofarmaca en die diepgaand te onderzoeken, de beste te kiezen, de synthese ervan zeer betrouwbaar te maken en dan klinisch goed in te zetten. Dat zou de route moeten zijn. Helaas is die in het verleden zelden gevolgd. De radiofarmacochemici moeten daarvoor de hand in eigen boezem steken. Een sprekend recent voorbeeld is de ontwikkeling van de fluor-18 gelabelde amyloïd-tracers. Momenteel zijn er drie beschikbaar voor patiëntenzorg en er is er minstens nog een onderweg. En niet een ervan is echt beter dan de anderen. Niemand zit daarop te wachten en de reden dat er meerdere zijn is dat circa tien jaar geleden meerdere radiofarmacochemici hun eigen radiofarmacon gingen maken na het gebleken succes van koolstof-11 PIB. Gedurende die periode is er geld verspild, maar nog veel belangrijker: er is expertise verspild die toch al zo vreselijk schaars is. De overbodige tijd die radiofarmacochemici hebben gestoken in het ontwikkelen van nog een fluor-18 amyloïd-radiotracer hadden ze beter kunnen besteden aan echt nieuwe radiofarmaca. Dan zouden er meer successen zijn met minder inspanningen. Radiofarmacochemici moeten hun ego opzij zetten en onderling beter samenwerken.

Bij het VUmc hebben we uitstekende faciliteiten om ook fluor-18 gelabelde radiofarmaca voor andere ziekenhuizen te maken. Wij zien het als onze plicht om de collega's in het land die niet over deze faciliteiten beschikken te helpen. Zo zijn we ongeveer vijf jaar geleden begonnen met de productie van fluormethylcholine voor toepassing bij teruggekeerde prostaatkanker. Inmiddels wordt fluormethylcholine in ongeveer twintig ziekenhuizen toegepast en de BV Cyclotron VU heeft de productie overgenomen. Zij zijn beter uitgerust voor producties op grote schaal. Binnenkort zal fluormethylcholine geregistreerd worden. Op deze wijze kunnen we het mogelijk maken nieuwe radiofarmaca beschikbaar te krijgen voor de patiëntenzorg, opbouwen van onderaf met gebruikmaking van de aanwezige infrastructuur. Wij zullen dit blijven doen.

Toenemende regelgeving helpt niet echt om nieuwe radiofarmaca breed toegepast te krijgen. Het spreekt voor zich dat een radiofarmacon veilig moet zijn voor de patiënt. Radiofarmaca zijn speciaal, ze hebben bijvoorbeeld maar een korte houdbaarheid, worden in een zeer kleine dosis toegediend, worden hooguit slechts een paar keer in dezelfde patiënt toegepast. Waarom zouden we dan vrijwel dezelfde regelgeving moeten volgen als die voor geneesmiddelen die lang houdbaar moeten zijn, in hoge dosis worden toegediend en soms zelfs voor jaren dagelijks worden gebruikt? Regelgevende autoriteiten zouden soms eens wat meer risico moeten durven nemen, daarbij wordt de patiëntveiligheid echt niet gecompromitteerd. De Nederlandse autoriteiten zien dit, tot op zekere

hoogte, nog wel in en zijn tenminste nog bereid met het vakgebied te overleggen om regelgeving zo goed mogelijk af te stemmen. In andere landen van Europa is dat heel anders, terwijl we toch dezelfde Europese regels moeten volgen. Daar weigeren de nationale autoriteiten te praten met het vakgebied om de regelgeving te verbeteren. Momenteel werken de Europese regels verlamdend op de nucleaire geneeskunde en via de Europese nucleaire vereniging, de EANM, wordt er stevig gelobbyd om regelgeving aangepast te krijgen voor radiofarmaca. De eerste successen beginnen zich af te tekenen in de nieuwe Europese wet voor klinische trials met geneesmiddelen, waar de EANM met succes een uitzonderingspositie voor elkaar heeft gekregen voor radiofarmaca. Maar dit is pas het eerste stapje richting betere regelgeving voor radiofarmaca in de patiëntenzorg. Meer radiofarmaca met minder regelgeving.

Een stimulans voor de introductie van nieuwe radiofarmaca in de kliniek zou de erkenning kunnen zijn van de klinisch radiochemicus, een initiatief van de Nederlandse Klinisch Radiochemici Vereniging (NKRK). Met een goede omschrijving van het beroep, adequate opleiding, toetsing, registratie en heraccreditatie zou een format gecreëerd kunnen worden waar de rol van de radiofarmacochemicus ten opzichte van de apotheker en de klinisch onderzoekers helder is en zou het duidelijk moeten zijn wat er van de radiofarmacochemicus verwacht mag worden. De NKRK is inmiddels zover dat het beroep helder beschreven is in competenties en er een format is om deze competenties te toetsen. Het is nu tijd om de eerste radiofarmacochemici te toetsen en de eerste klinisch radiochemici te krijgen. Daarnaast spreekt de NKRK met buitenlandse zusterverenigingen om het concept van de klinisch radiochemicus ook internationaal vorm te geven.

Onderwijs in het vak radiofarmacochemie is sowieso een zeer belangrijk onderwerp in de nabije toekomst. Er is momenteel geen geschikte opleiding radiofarmacochemie. Op diverse universiteiten in Nederland zijn er colleges die met radiofarmacochemie te maken hebben en waar aspecten van de radiofarmacochemie worden gedoceerd. Het totaal aan onderwijs is echt veel te beperkt, ik zou graag met de collega's van exacte wetenschappen het vak radiofarmacochemie willen uitbreiden. In de bachelorfase doen we al een en ander om de mogelijkheden van radiofarmacochemie in geneesmiddelontwikkeling toe te lichten en geven we een volledig college radiofarmacochemie binnen het project ziekten, moleculen en beeldvorming. We willen dit uitbreiden naar de masterfase om meer diepgang te kunnen bereiken. Eerste gesprekken daarover lopen al. Het doel zou moeten zijn om op termijn goed opgeleide radiofarmacochemici beschikbaar te hebben op de arbeidsmarkt voor industrie, ziekenhuis of onderzoek. Daarnaast is het belangrijk dat andere afgestudeerden goed op de hoogte zijn van PET en gebruik van radiofarmaca in het bijzonder. Daarvoor zouden gastcolleges en cursorisch onderwijs geschikt zijn. Dit wordt momenteel al gedaan, lokaal en internationaal, maar dat zou intensiever kunnen. Ten slotte leiden we veel promovendi en postdocs op, waarbij we de uitstekende faciliteiten en aanwezige expertise gebruiken om hen een goede opleiding te geven en ruimte te bieden voor onderzoek, zodat zij goed geschoold hun wetenschappelijke carrière kunnen voortzetten en zodat het vak radiofarmacochemie gevoed wordt met goed opgeleide mensen.

Mijnheer de rector, geachte aanwezigen. Ik heb U geschetst waar de radiofarmacochemie vandaag staat, vanuit mijn beleving en zonder de pretentie te hebben compleet te zijn geweest. De toekomst heb ik beschreven en met de invulling van mijn leerstoel zal ik dat toekomstbeeld proberen te realiseren.



Rest mij nog van U te vragen, met name de bestuurders, om met mij te zorgen dat het vak radiofarmacochemie gekoesterd wordt als het instrument van een groot musicus.

Aan het einde gekomen van mijn voordracht vraag ik nog even geduld van U. Het is nu tijd om mijn dankwoord uit te spreken.

Hoogleraar worden doe je niet alleen. Velen zijn er bij betrokken, direct of indirect. Allen ben ik zeer erkentelijk voor hun bijdrage. Dat zijn zeer veel collega's, vrienden en familie. Veel te veel om iedereen persoonlijk te bedanken, dat kan zo direct op de receptie. Maar voor een aantal wil ik toch een uitzondering maken, omdat zij een zeer speciale rol hebben gespeeld.

In de eerste plaats het College van Bestuur van de Vrije Universiteit voor het realiseren van het theater en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum, die mij het podium biedt. Samen in de stichting VU/VUmc hebben ze vertrouwen in mij gesteld opdat ik mijn kunstjes mag doen in hun theater en op hun podium. De leden van de benoemingscommissie wil ik danken voor hun inzet en steun.

De BV Cyclotron VU draagt stevig bij aan de financiële invulling van de leerstoel. Ik ben de directeur, Perry Kruijer, zeer erkentelijk dat hij ook in mindere economische tijden de middelen beschikbaar wil maken.

De twee initiatoren van de leerstoel radiofarmacochemie: Henk Timmerman en Piet van der Jagt. Ongeveer twaalf jaar geleden bedachten zij dat het tijd werd voor een leerstoel radiofarmacochemie en vonden daarin steun bij Adriaan Lammertsma en de toenmalige decaan Ed van der Veen. Het heeft even mogen duren voordat de leerstoel werd ingevuld, maar dat mag de pret niet drukken.

Henk Timmerman is een mentor voor mij geweest vanaf de tijd dat ik heb gekozen voor de studie farmacochemie eind 1983 en na al die jaren hebben we nog steeds goed contact. Ik ben er trots op om de inmiddels zesde hoogleraar te zijn die van hem de basisopleiding heeft gekregen. En — ik heb het hem eigenlijk nog nooit gevraagd — het zou mij niet verbazen dat Henk de naam voor de leerstoel heeft bedacht.

Piet van der Jagt, die om gezondheidsredenen vandaag helaas niet aanwezig kan zijn, heeft mij geleerd zaken te plannen en te organiseren; zijn motto was altijd "wie schrijft die blijft", en dat pas ik nog vrijwel dagelijks toe. Van hem heb ik geleerd te opereren in een academische omgeving: soms hakken in het zand, soms meebuigen. Maar altijd eerst jezelf verplaatsen in de positie van je tegenstander; "ken je pappenheimers" zei hij mij vaak.

Adriaan Lammertsma, met wie ik al vanaf 1998 intensief mee heb samengewerkt, wetenschapper pur sang die in de wetenschap nooit het compromis zal zoeken, maar altijd de feiten volgt. Met zijn innemende persoonlijkheid brengt hij onderzoekers bij elkaar en weet hij precies wat er nodig is om excellent onderzoek voor elkaar te krijgen. Een absolute must in het PET-onderzoek, waarin alleen multidisciplinair acteren kan leiden tot succes. Als hij over een paar jaar met pensioen moet gaan, laat

hij een onderzoeksgroep achter die in Adriaans jaren is uitgegroeid naar een groep van wereldformaat. De jongere generatie, waar ik toe mag horen, heeft de verantwoordelijkheid deze erfenis te koesteren.

Guus van Dongen, voorvechter van imaging, uitvinder van immuno-PET, dirigent, mentor en collega. Altijd bereid net die goede dingen te zeggen en te doen die bewerkstelligen dat de focus van het onderzoek scherp blijft en dat zaken vanuit VUmc uitstekend gefaciliteerd zijn. Zijn onuitputtelijke energie is de stuwende kracht achter het molecular imaging centrum waar de toekomst van ons vakgebied in het VUmc zal worden geborgd.

Josée Leysen, vanaf 1999 heb ik met haar mogen samenwerken op neurotracergebied. We hebben veel onderzoeksprojecten gedaan die tot mooie publicaties hebben geleid. De farmacologische kennis die ik van haar heb mogen leren is van zeer grote waarde geworden in mijn onderzoek.

Danielle Vugts, een relatief nieuw talent die met haar enthousiasme een drijvende kracht is in de huidige groep. Hoewel we nog niet lang samenwerken is er al een stevige band op basis waarvan ik verwacht dat we het vakgebied naar een nog hoger plan kunnen tillen.

Zelfs een groot musicus als Miles Davis is tot niets in staat zonder zijn bandleiden, zij vormen de basis waarop hij kan excelleren. Ik ben absoluut niet van de klasse van Miles Davis, dus wie zou ik zijn als ik geen fantastische groep onderzoekers, analisten, technici en ondersteuners om me heen zou hebben, zij zijn de bandleiden die met hun instrumenten en talenten het vakgebied naar een hoger plan tillen.

Ten slotte kan geen musicus, en zeker geen hoogleraar, zonder zijn manager. Ik ben in de gelukkige situatie er zelfs drie te hebben. Monique, Bobbie en Emmy zijn het fundament om op te kunnen bouwen en zorgen ervoor dat ik niet met mijn hoofd in de wolken zal lopen. Al het goede komt in drieën.

Ik heb gezegd!