Amsterdam UMC
University Medical Centers

Chemie in beeld: medische isotopen voor beeldvorming

Danielle Vugts

7 November 2026

d.vugts@amsterdamumc.nl



‘79

Geboren in Tilburg



‘83

Dr. Landmanschool Helvoirt



‘91

VWO Maurick College Vught



‘97

Hogeschool Brabant Etten-Leur

‘01

VU Scheikunde



Stage WWU Munster, Duitsland

‘02 ‘06

VU PhD, scheikunde



Postdoc

VUmc PHILIPS

‘12

Universitair docent

VUmc

‘18

Universitair hoofddocent

VUmc

‘24

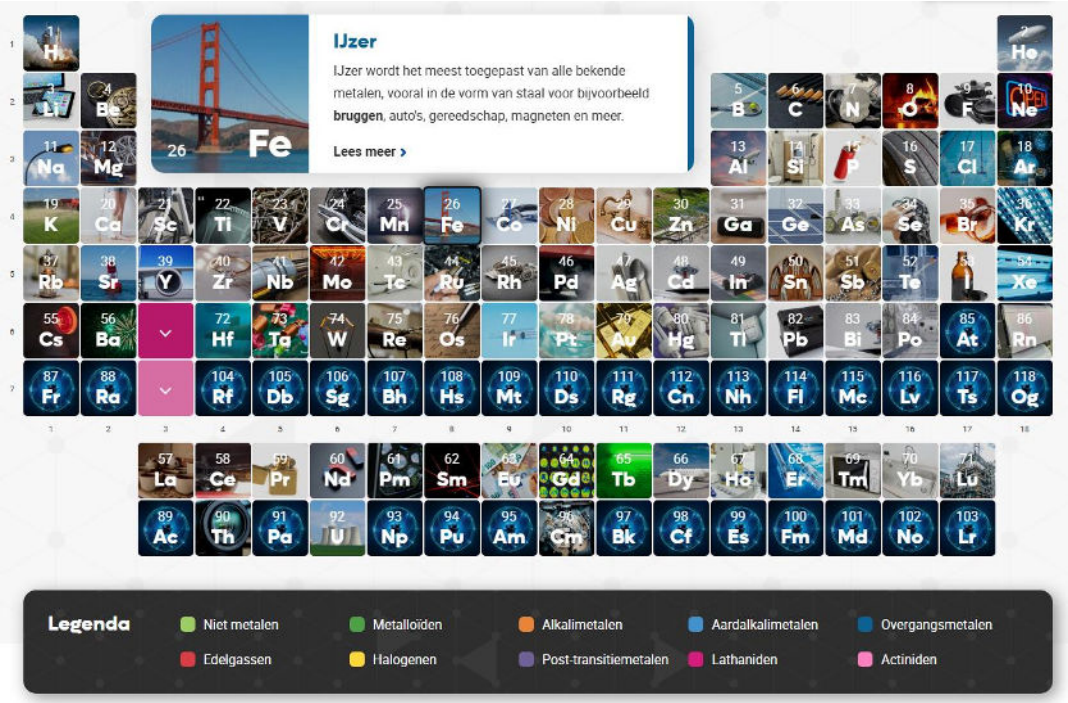
Hoogleraar

Amsterdam UMC

Tracer Center Amsterdam

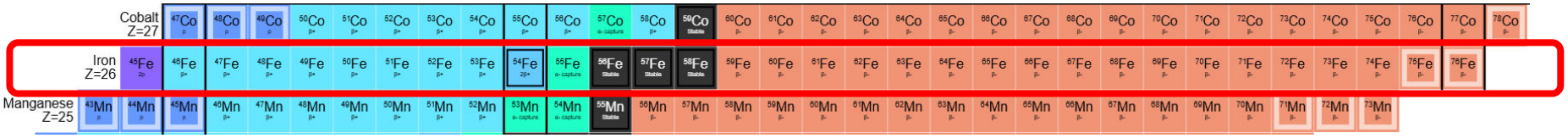
- Ontwikkelen van nieuwe radiochemie
- Ontwikkelen van nieuwe tracers voor nieuwe targets
- Samenwerking met allerlei instituten en bedrijven om imaging toe te passen tijdens geneesmiddelontwikkeling

IJzersterke chemie



https://exactwatjezoekt.nl/periodiek-systeem/

IJzer isotopen



Improving Routine ^{89}Zr-Immuno-PET Applications: Mild Iron Removal Can Favor the Use of Fe-DFO-*N*-suc-TFP Ester Over *p*-NCS-Bz-DFO

Thomas E. Wuensche[1] | Sabine Nauta[1] | Guus A. M. S. van Dongen[1,2] | Danielle J. Vugts[1,2]

[1]Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC location Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands |
[2]Brain Imaging, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands

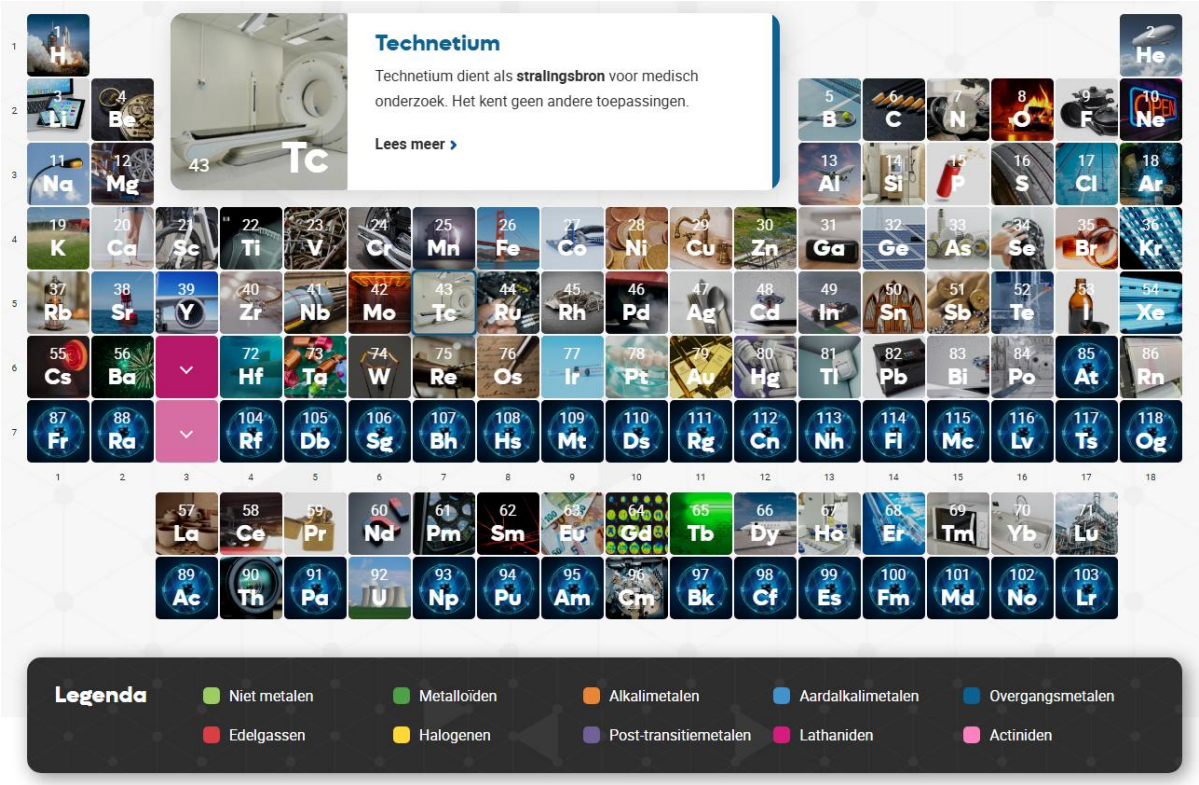
Correspondence: Thomas E. Wuensche (t.wunsche@amsterdamumc.nl) | Danielle J. Vugts (d.vugts@amsterdamumc.nl)

Received: 6 February 2024 | **Revised:** 24 March 2024 | **Accepted:** 17 April 2024

Funding: This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No. 813528.

Keywords: deferiprone | DFO | immuno-PET | iron-59 | radiometals | zirconium-89

https://people.physics.anu.edu.au/~ecs103/chart/

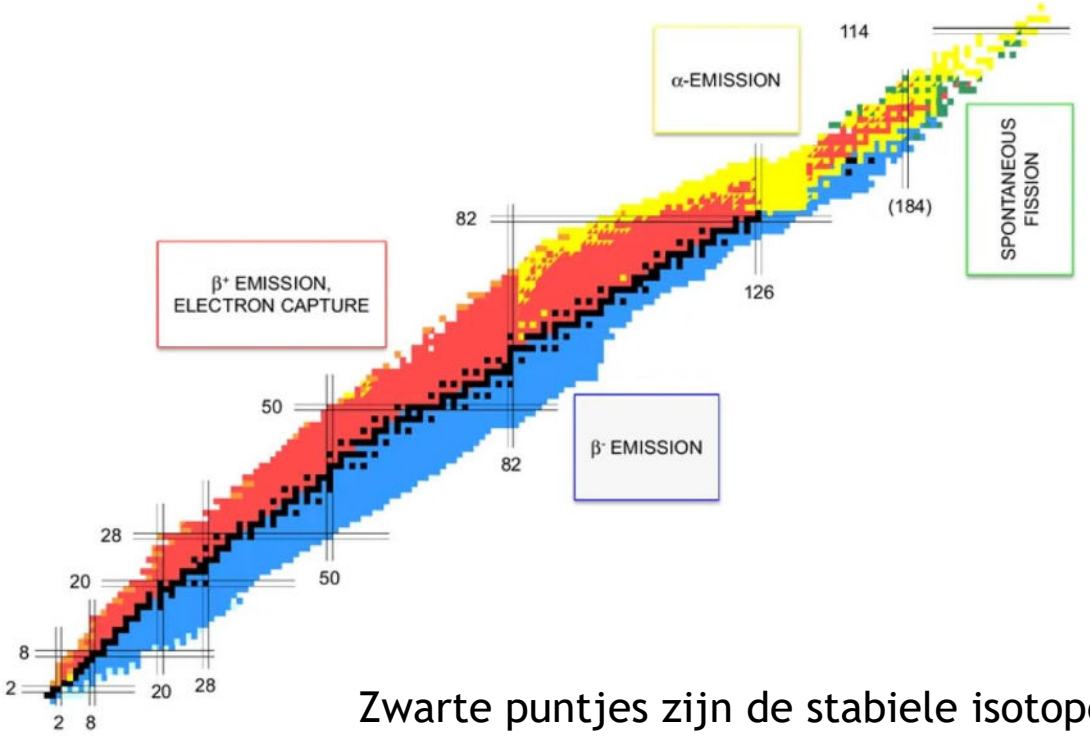


Technetium

Enige element waar iets over radioactiviteit wordt gemeld?

https://exactwatjezoekt.nl/periodiek-systeem/

Radioactiviteit



Zwarte puntjes zijn de stabiele isotopen

Instabiele kern: teveel of te weinig neutronen

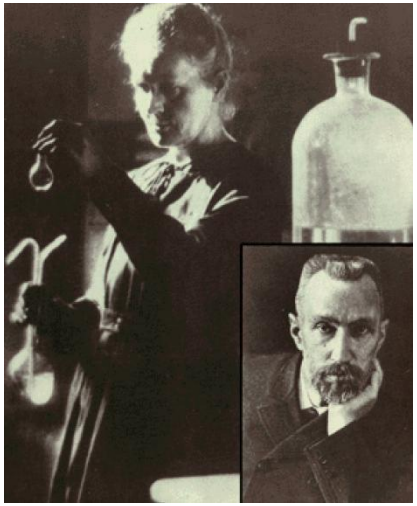
Verval naar de grondtoestand onder uitzending van fotonen of deeltjes

Radioactiviteit

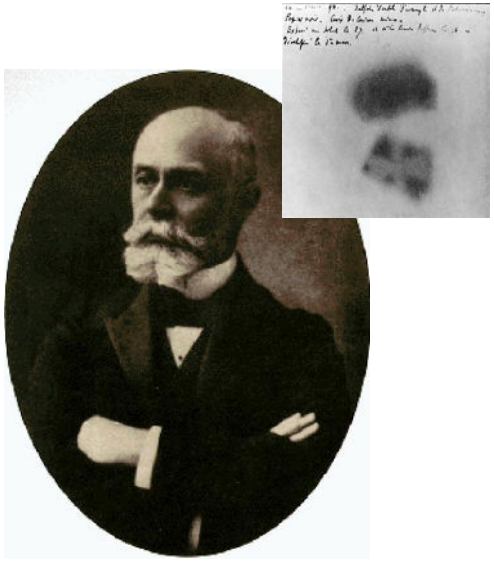
Deeltjes: massa in beweging (neutronen of α of $ß^-$ deeltjes) → therapie

Electromagnetische straling: röntgen straling en fotonen → imaging

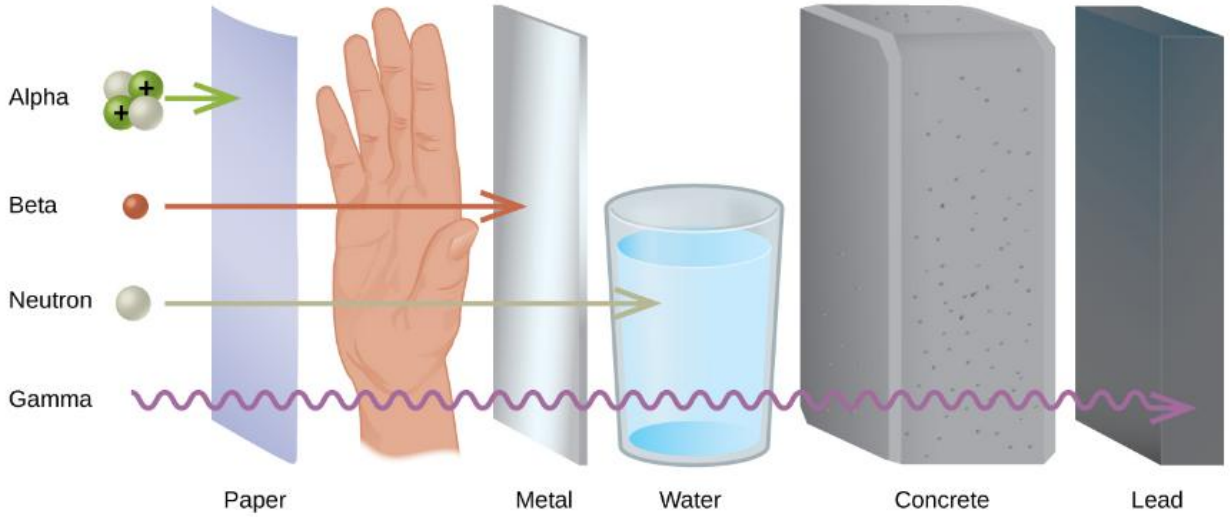
Marie & Paul Curie
Nobelprijs 1903
& 1911



Henri Bequerel, 1896
Nobelprijs 1903



Radioactiviteit



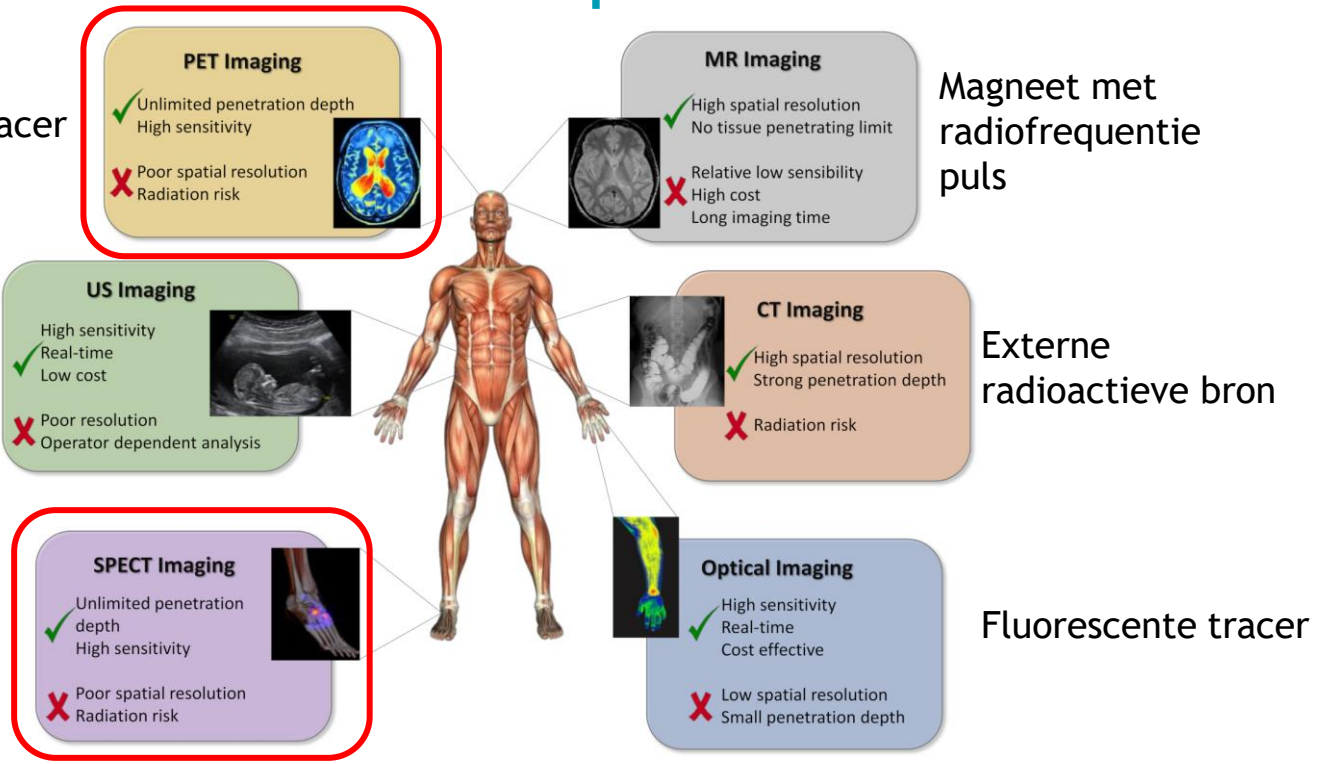
https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Chemistry_for_Changing_Times_(Hill_and_McCreary)/11%3A_Nuclear_Chemistry/11.06%3A_Penetrating_Power_of_Radiation

Hoe kan je instabiele isotopen afbeelden?

Radioactieve tracer

Ultrasound

Radioactieve tracer



Magneet met radiofrequentie puls

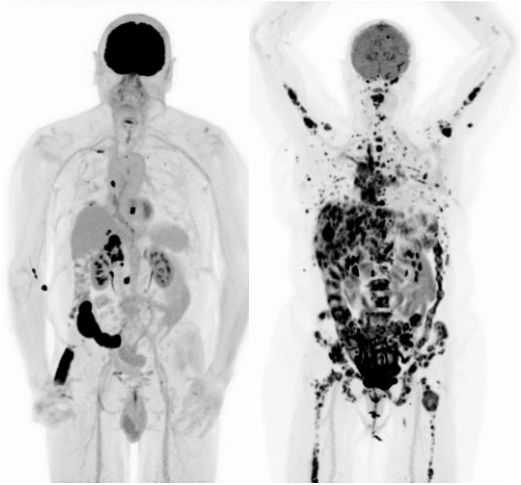
Externe radioactieve bron

Fluorescente tracer

Morato *et al*, Polymers 2021, *13*(17), 2989

Nucleaire beeldvorming

- Maakt gebruik van radioactieve stoffen
- Single Photon Emission Computed Tomography SPECT)
- Positron Emission Tomography (PET)

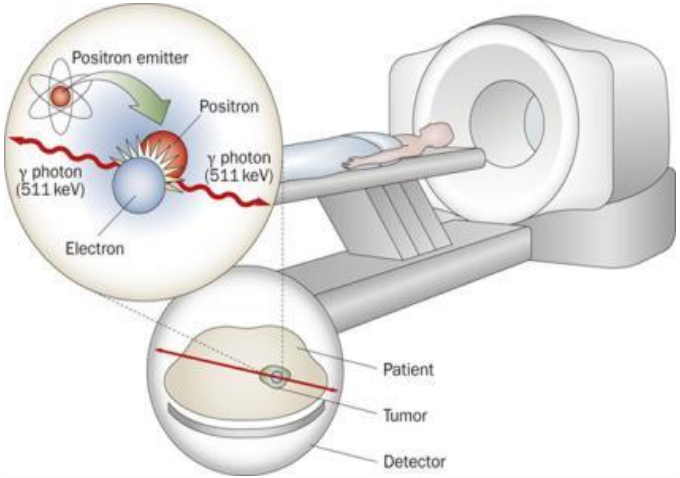


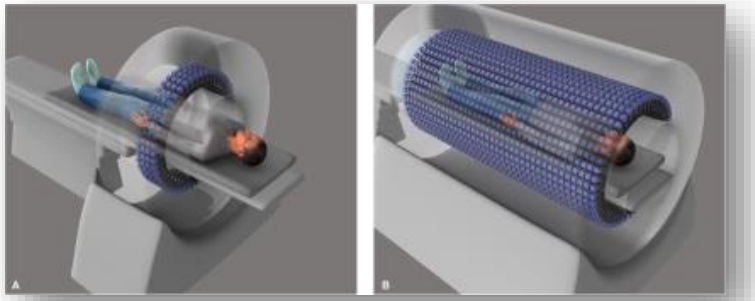
[^{18}F]FDG

[^{18}F]FDG – radioactief gelabeld suiker

- Meet glucose verbruik
- Gebruik: kanker diagnose en therapie monitoring
- Bij dure geneesmiddelen zoals immune checkpoint inhibitors werkt [^{18}F]FDG niet goed

Nieuwste ontwikkelingen PET imaging







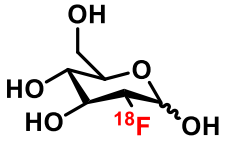
Nucleaire beeldvorming

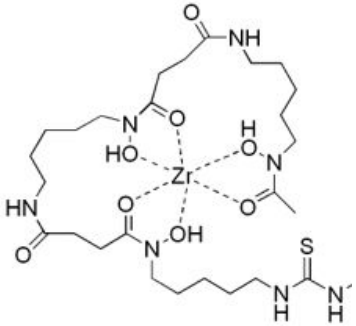
- SPECT en PET zijn universeel
- De gebruikte tracer maakt de toepassing specifiek voor een bepaalde ziekte
  - ➢ Kliniek: verbeterde diagnostiek bij patiënten
  - ➢ Klinisch onderzoek: beter inzicht in de moleculaire processen van ziekten
  - ➢ Geneesmiddelenontwikkeling: interactie van een geneesmiddel met het doelwit, effectieve dosering, farmacokinetiek

Soorten tracers

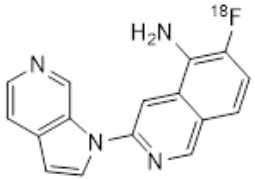
Chemie:

- Covalente binding
- Coördinatie chemie: radiometalen

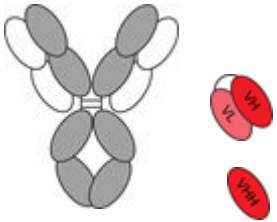




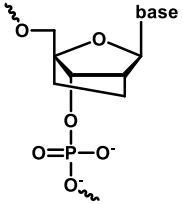
Moleculen:



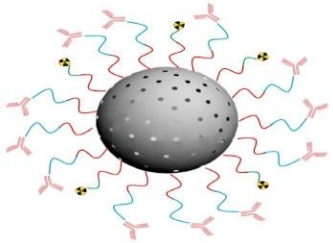
Kleine moleculen



Antilichaam (fragment)



Oligonucleotiden

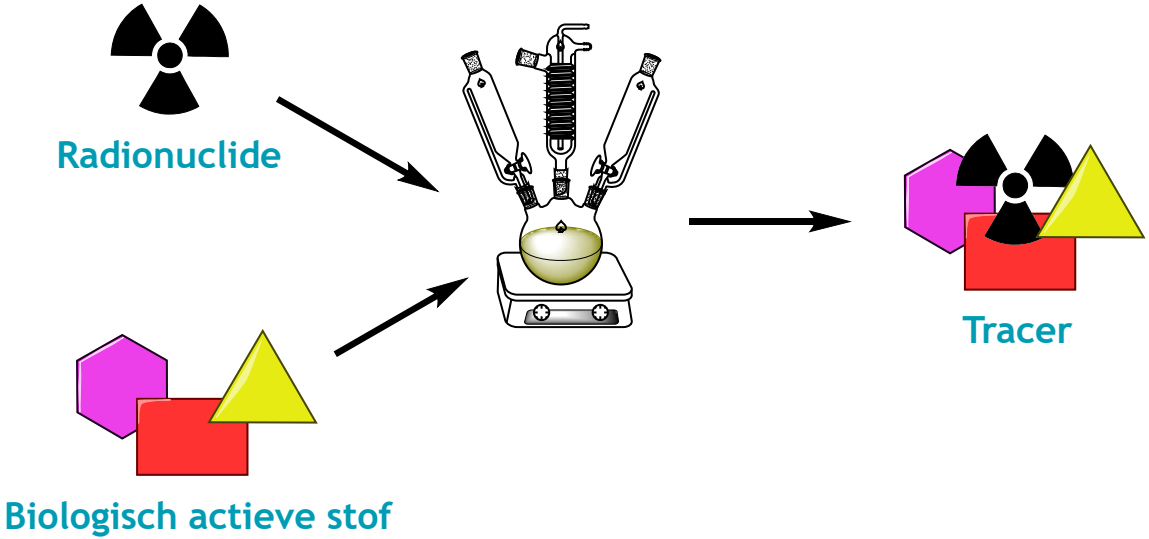


Nanodeeltjes

!! Match biologische halfwaardetijd met de fysische halfwaardetijd radionuclide !!

Radiochemie/radiofarmacochemie

- Inbouwen van een radionuclide in een biologisch actieve stof
- Basis in organische chemie en anorganische chemie
- Analytische chemie voor analyse

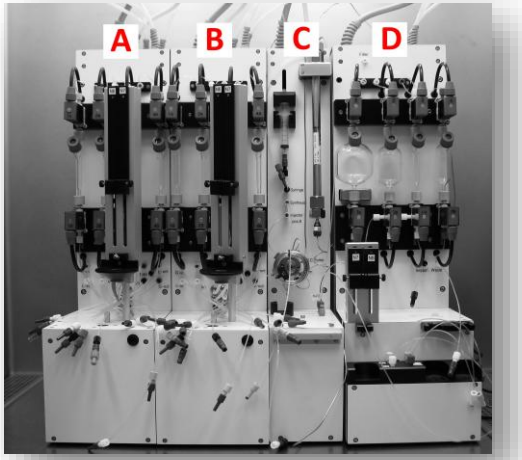


Radiochemie/radiofarmacochemie

Belangrijk:

- Verhouding radioactiviteit: precursor (pmol:µmol)
- Radioactief verval
- Afscherming
- Automatisering





Radiochemie is een race tegen de klok

- Korte halfwaarde tijd vereist snelle syntheses
- Vuistregel: 3 half-waardetijden voor productie tot aan injectie in patient



^{11}C: $t_{1/2}$ = 20 min → 60 min.

^{18}F: $t_{1/2}$ = 110 min → 240 min.

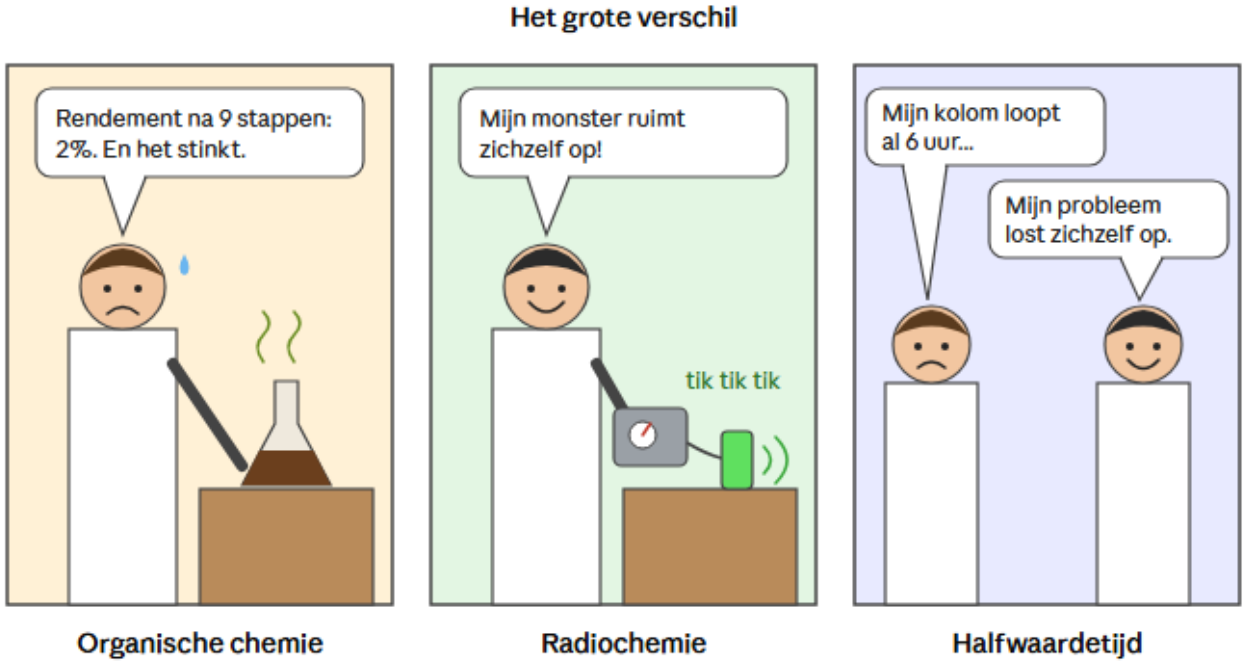
^{15}O: $t_{1/2}$ = 2 min → 6 min.

^{89}Zr: $t_{1/2}$ = 78.4 uur geen haast.. Radionuclide stabiel voor 10 dagen

IJzersterke radiochemie

Robuuste:

- Chemie
- Zuivering
- Analyse



Made with the help of Claude

Radionuclide productie



- Cyclotron: deeltjes versneller
- Hoog energetische protonen of deuteronen
- Wisseling van target geeft andere radionucliden



$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$

N_2/O_2 gas mengsel

$[^{11}C]CO_2$



$^{18}O(p,n)^{18}F$

$^{18}O\text{-}H_2O$

$[^{18}F]$fluoride



$^{89Y}(p, n)^{89}Zr$

Y-schijfje

^{89}Zr in 1 M oxaalzuur

Nieuwe radiolabeling methodes

^{11}C, ^{18}F en ^{89}Zr

Koolstof-11 chemie

Voordelen

- ❑ Veel chemische mogelijkheden voor labelling
- ❑ Korte halfwaardetijd en stralingsdosis voor patient lag
- ❑ Meerdere tracer injecties mogelijk op 1 dag
- ❑ Geen verandering van chemische structuur nodig

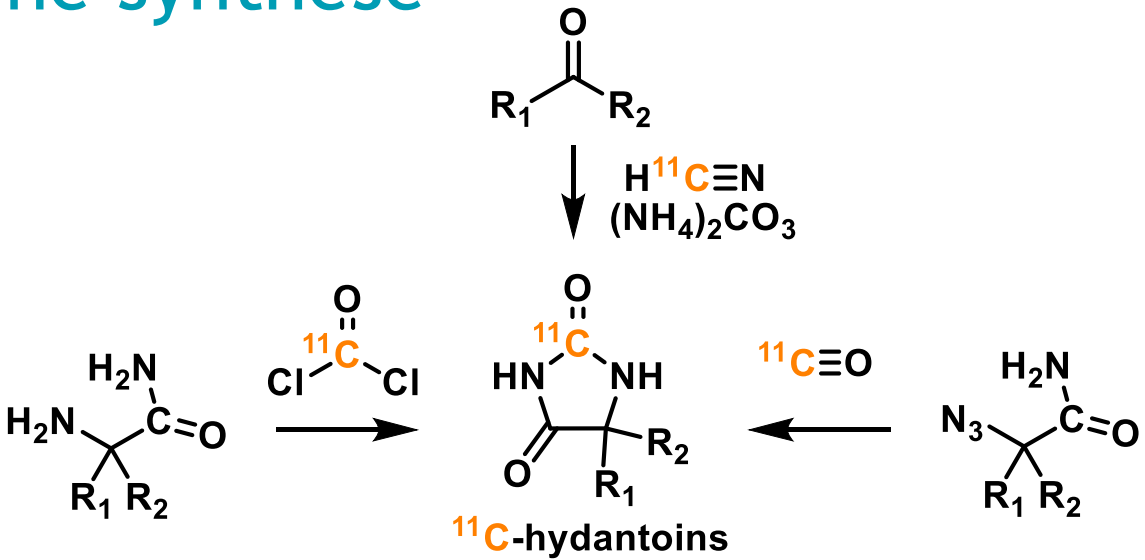
Uitdagingen

- ❑ Korte halfwaardetijd van 20 minuten
- ❑ Locale productie en toepassing
- ❑ Gecompliceerde multi-stap syntheses lastig, maar niet onmogelijk!

Hydantoine synthese



Frank
van der Aa



Doel: gebruik van de Bucherer-Berg multicomponent reactie voor de synthese van ^{11}C-hydantoines

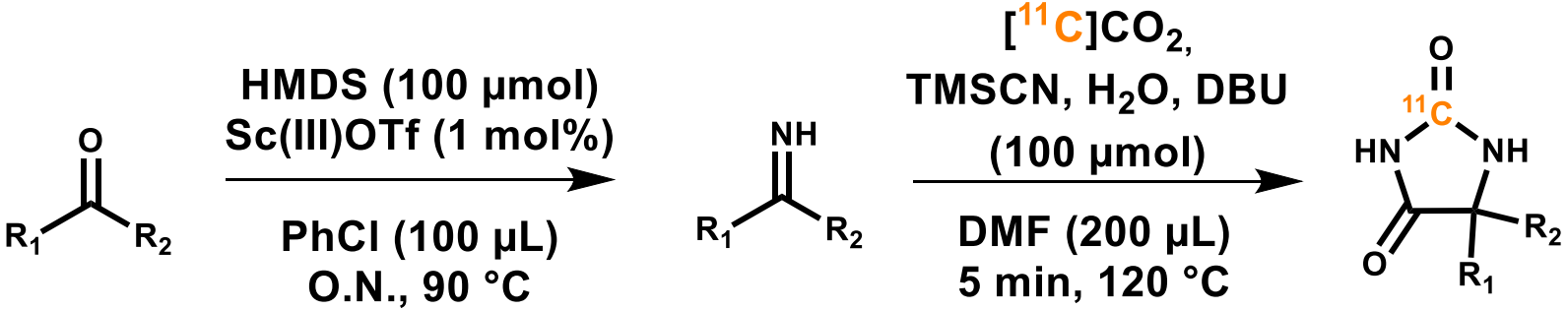
Roeda *et al.*, Int. J. Appl. Radiot. Isot. **1985,** 36, 915-918

Hydantoine synthese



Frank
van der Aa

- [^{11}C]Phenytoine is een tracer om P-gP functie in beeld te brengen
- [^{11}C]phenytoine is een te goed substraat
- Modificatie maakt gevoeligere imaging wellicht mogelijk

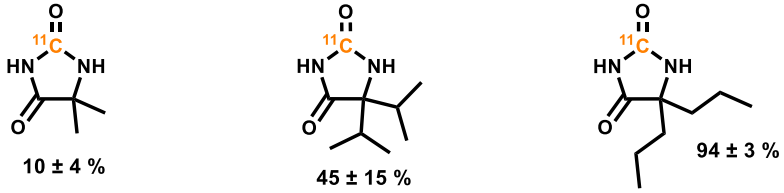


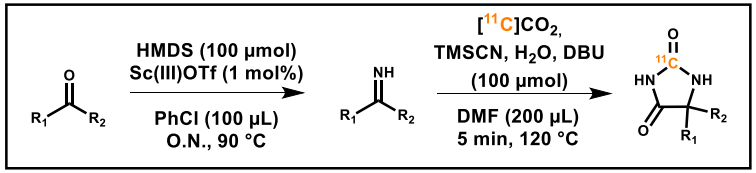
Van der Aa *et al*, NMB **2023**, 126-127: 108428.

Hydantoine synthese

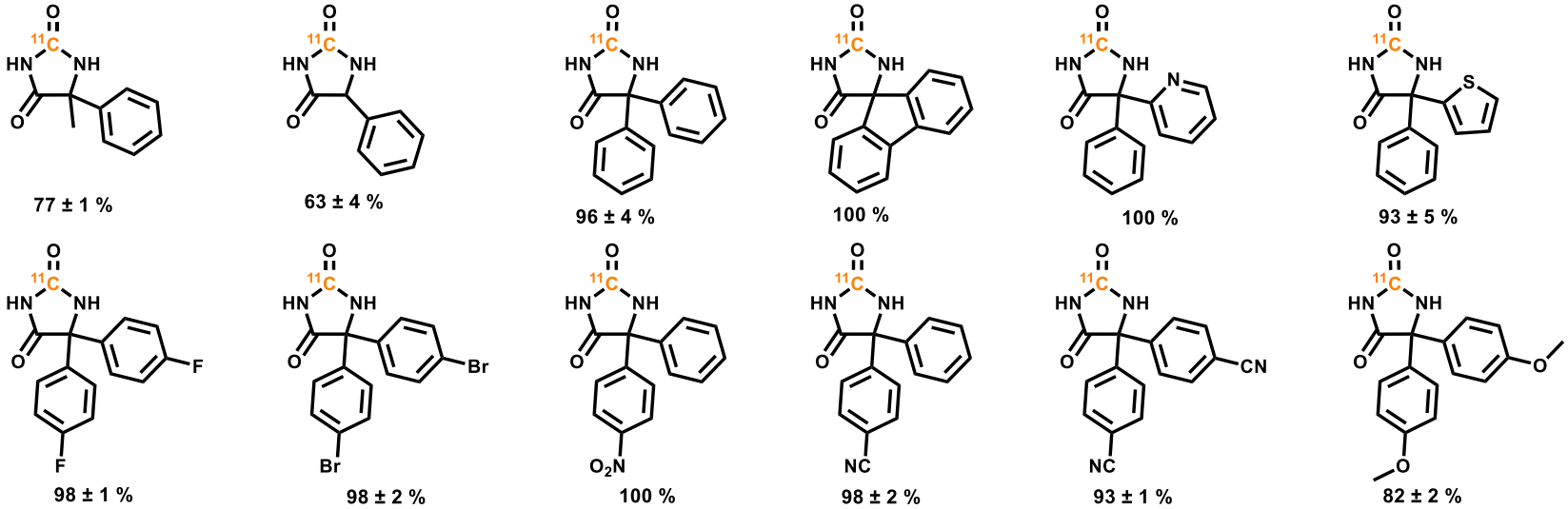


Frank van der Aa





N > 3 for all synthesis



Fluor-18 chemie

Voordelen

- ❑ Vaak gebruikt in geneesmiddel ontwikkeling om de stabiliteit/eigenschappen te verbeteren
- ❑ Werkbare halfwaardetijd (109.7 min)
- ❑ Multi-step synthese mogelijk
- ❑ Commercialisering en makkelijke productie
- ❑ Hoge resolutie PET imaging

Uitdagingen

- ❑ Fluor-18 chemie kan gevoelig en lasting zijn
- ❑ Sommige stoffen kunnen niet gelabeld worden met ^{18}F of bevatten geen Fluor.

Trifluorojoodmethaan



Lukas Veth

$^{18}F^-$ —(CF_2X_2, K_{222}/K_2CO_3; X = Br, I)→ X–$CF_2{}^{18}F$ + H–$CF_2{}^{18}F$

both gasous
inseparable by distillation

H–$CF_2{}^{18}F$ —(KHMDS, I_2; THF, 20 °C, 5 min)→ I–$CF_2{}^{18}F$

67±5% AY

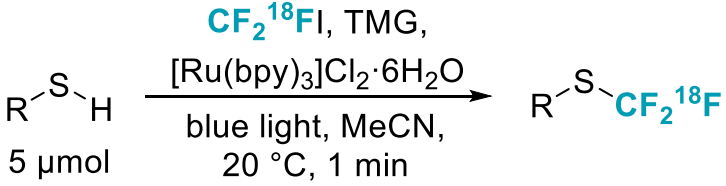
25 min synthesis time (from $^{18}F^-$)

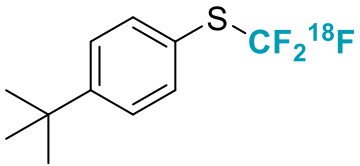
Koolen *et al*. JLCR **2001**, 44, S993; Viljanen *et al*. JLCR **2003**, 46, S219; Veth *et al*. Angew. Chem. **2024**, e202416901.

Trifluoromethyl sulfides

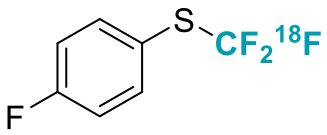


Lukas Veth

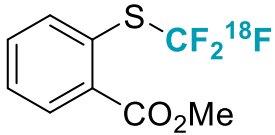




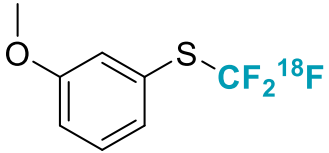
93±3% (n = 3)
80±6% RCY
11.1±4.7 GBq/µmol
(5 GBq [^{18}F]F$^-$)
45±2 min



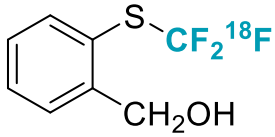
95±1% (n = 3)



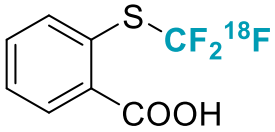
98±1% (n = 3)



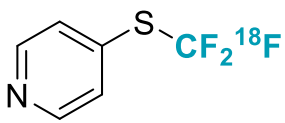
88±4% (n = 3)



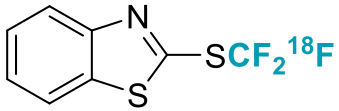
25±6% (n = 3)



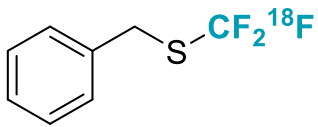
75±3% (n = 3)



100% (n = 3)



95±2% (n = 3)



36±12% (n = 3)

Veth *et al*. Angew. Chem. **2024**, e202416901.

Zirkonium-89 chemie

Voordelen

- ❑ Genoeg tijd om labelling te doen
- ❑ Distributie van radionuclide
- ❑ Centrale productie en wereldwijde distributie van ^{89}Zr-gelabeld stoffen

Uitdagingen

- ❑ Lage halfwaardetijd (78,4 uur) en hoge stralingbelasting voor patiënt
- ❑ Zirkonium komt niet voor in de biologisch actieve stoffen die gelabeld worden

Zirkonium-89 chemie

Zirkonium:

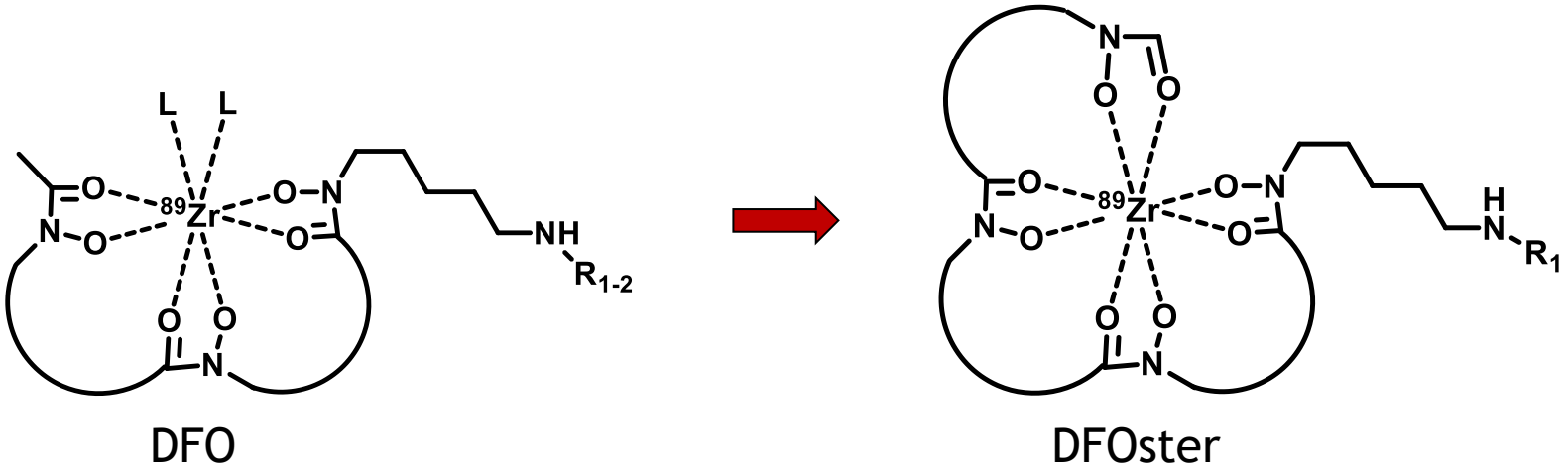
- Hard Lewis zuur, voorkeur voor harde Lewis base als donor groep
- Vormt stabiele complexen met hydroxamaat groepen
- Heeft voorkeur voor 8-coördinerende atomen

Tot 10 jaar geleden: geneesmiddel desferal (DFO) als chelator:

- Bestaat uit 3 hydroxamaat groepen + amine voor functionalisatie
- Kan niet alleen zirkonium complexeren, maar ook **ijzer** en gallium

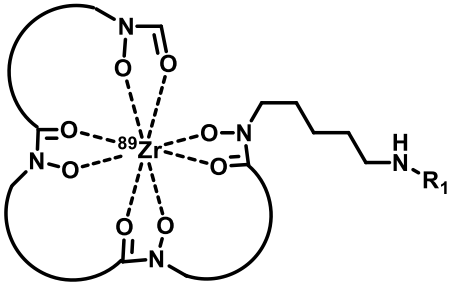
Fouche *et al*. J Inorg Nucl Chem **1970**, 1949; Baroncelli *et al*. J Inorg Nucl Chem **1965**, 1085.

Ontwikkeling nieuwe chelator



DFO*-pPhe-NCS: Vugts e*t al*. EJNMMI **2017**, 286; DFO*: M. Patra *et al*. *Chem. Commun* **2014**, 342.

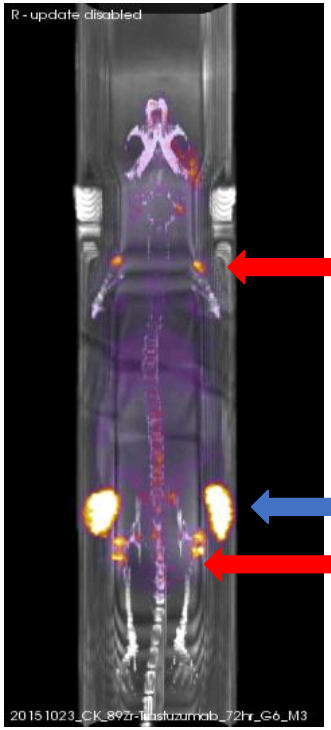
Ontwikkeling nieuwe chelator



DFOster



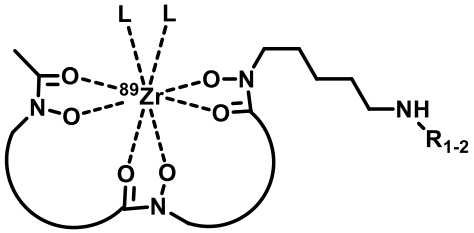
Tumor



Bot

Tumor

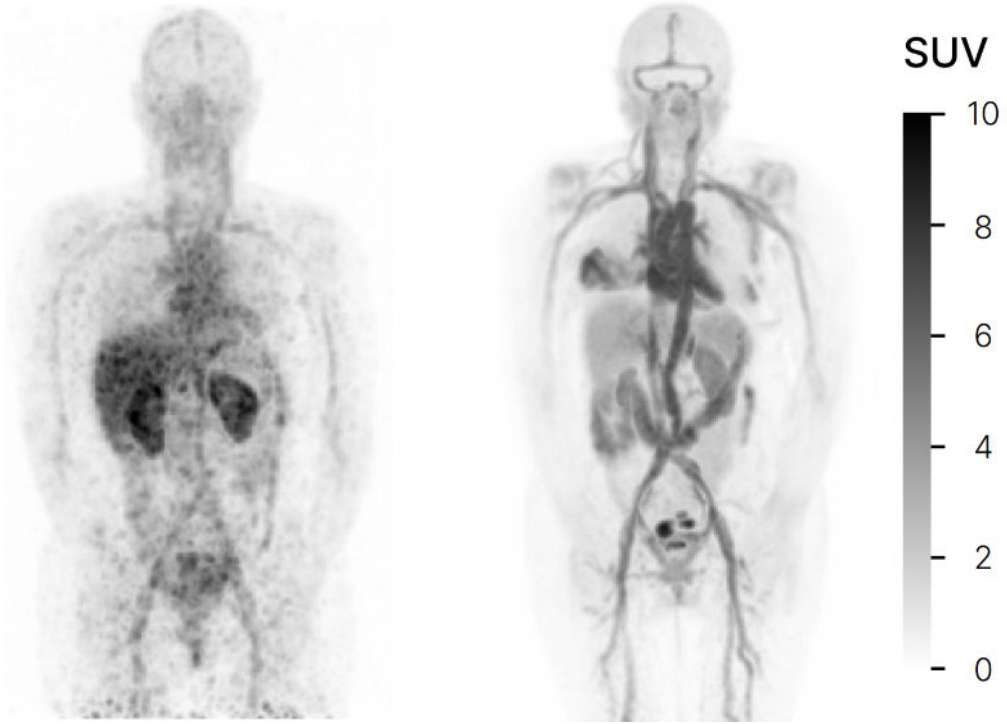
Bot



DFO

DFO*-pPhe-NCS: Vugts *et al*. EJNMMI **2017**, 286; DFO*: M. Patra *et al*. *Chem. Commun* **2014**, 342.

Klinisch gebruik nieuwe chelator



[^{89}Zr]Zr-DFO-trastuzumab

[^{89}Zr]Zr-DFOster-trastuzumab

Sebus *et al*, unpublished data.

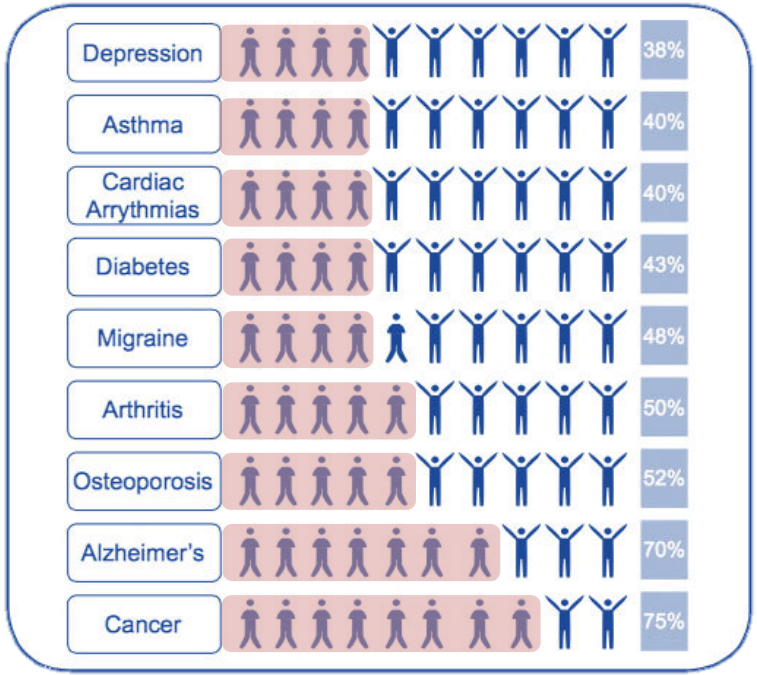
Personalized medicine

& Nucleaire beeldvorming

Precision en personalized medicine

- Geneesmiddelen die een binden aan een specifieke receptor
- Zijn vaak dure geneesmiddelen
- 40% van de patienten reageert niet
- Slechts 10% van de geneesmiddelen wordt uiteindelijk goed gekeurd

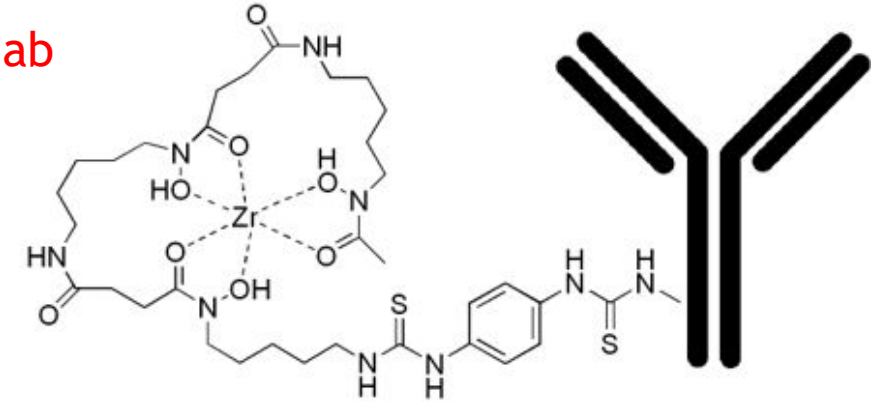
Is er een rol voor moleculaire imaging om dit te verbeteren?



Reumatoide artritis en PET imaging

- Chronische ontstekingsziekte van de gewrichten
- B-cellen spelen een schadelijke rol
- Rituximab bindt aan CD20 op B-cellen
- 30-50% van de patiënten reageert niet op Rituximab therapie

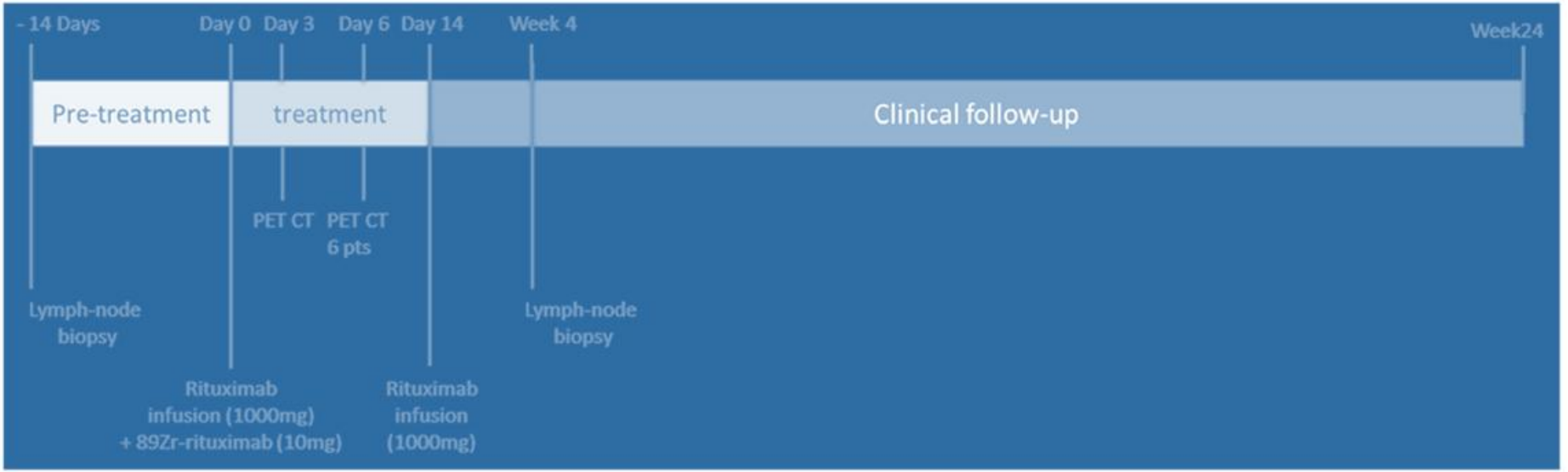
→ Imaging met radioactief gelabeld rituximab



Bruijnen *et al*, Arthritis Res Ther **2016** 18(1):266.

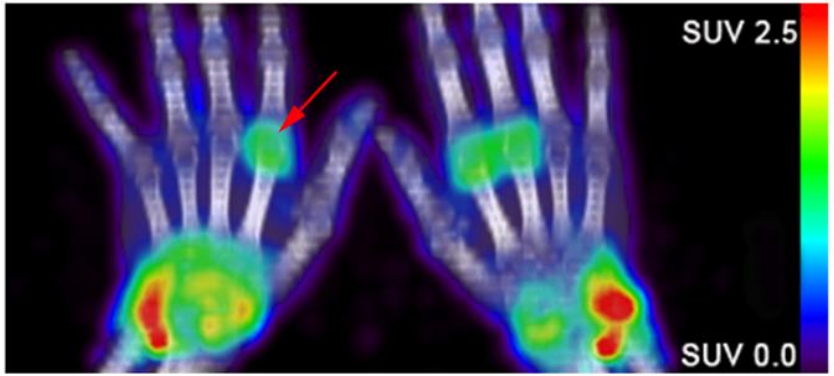
Reumatoïde artritis & PET imaging

Studieontwerp (18 patiënten)

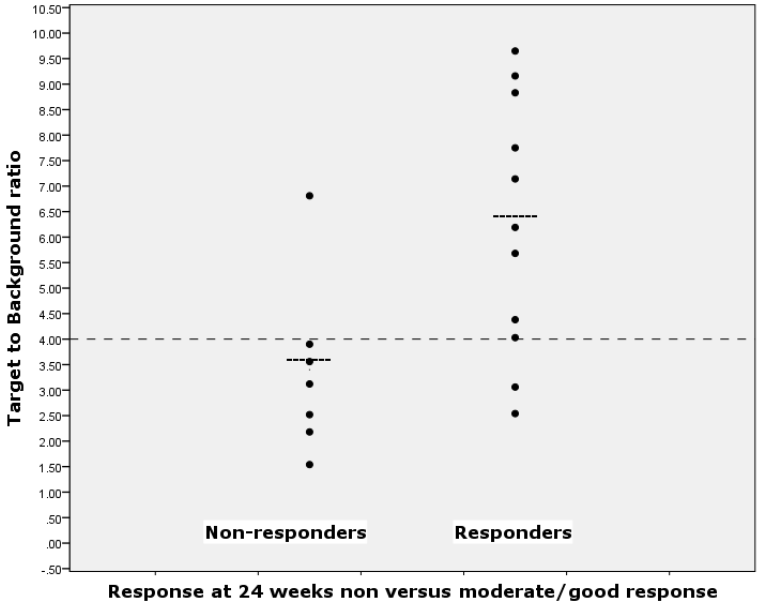


Bruijnen *et al*, Arthritis Res Ther **2016** 18(1):266.

Reumatoïde artritis & PET imaging



Patienten die reageerden op Rituximab therapie, hadden een hoger PET signal in de hand gewrichten



Sensitiviteit: 82%

Specificiteit: 86%

Bruijnen *et al*, Arthritis Res Ther **2016** 18(1):266.

Nadelen [^{89}Zr]Zr-Rituximab als diagnosticum

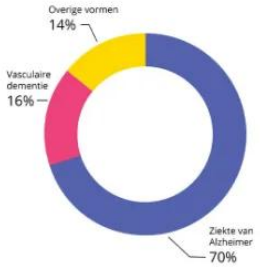
- Rituximab heeft zelf effect, diagnosticum moet dat niet hebben
- Pas een paar dagen na injectie van de tracer kan er gescand worden



- Ontwikkeling van een PET tracer die die nadelen niet heeft
- Ook andere geneesmiddelen die effect hebben op B-cellen evalueren

Bruijnen *et al*, Arthritis Res Ther **2016** 18(1):266.

Ziekte van Alzheimer & PET imaging



De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer (70%).

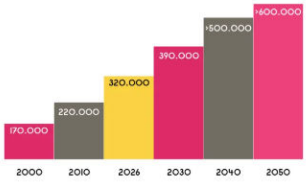
6,5 jaar

Mensen met dementie leven gemiddeld 6,5 jaar met de ziekte.



1 op de 5 mensen krijgt dementie

Bij vrouwen is dat zelfs 1 op 3.



Aantal mensen met dementie gaat naar ruim 500.000 in 2040

2026: 320.000
2040: meer dan 500.000
2050: ruim 600.000

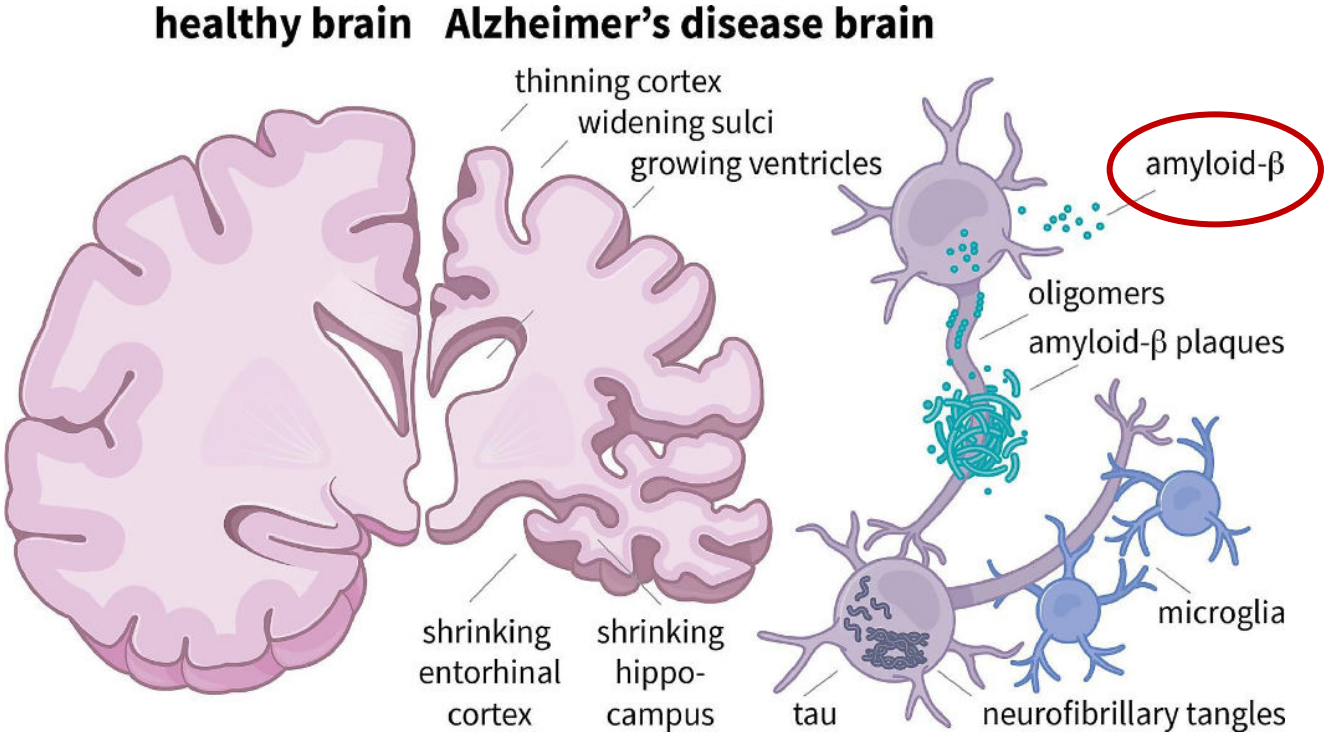


Dementie is de ziekte met de hoogste zorgkosten

In 2023 bedroegen de zorgkosten voor dementie 14,4 miljard euro. Een stijging van 40% ten opzichte van 2019. Toen was dit 10,3 miljard euro.

https://www.alzheimer-nederland.nl/dementie/feiten-en-cijfers-over-dementie

Ziekte van Alzheimer & PET imaging



Master Medical Imaging I: slides van Elsmarieke van de Giessen

Ziekte van Alzheimer & PET imaging

Casus: Mevrouw M, 52 jaar

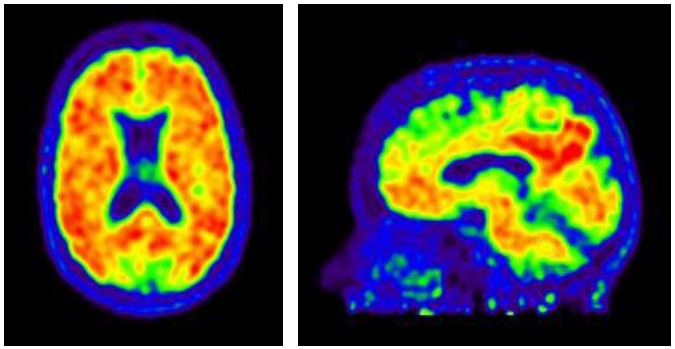
- 3 jaar geleden ontslag, gedacht aan burn-out, nieuwe baan lukt niet (haalt dingen door elkaar, vergeet veel)
- Nu ook vlakker, minder empathisch
- Bij onderzoek woordvindproblemen
- Liquorpunctie inconclusief

Master Medical Imaging I: slides van Elsmarieke van de Giessen

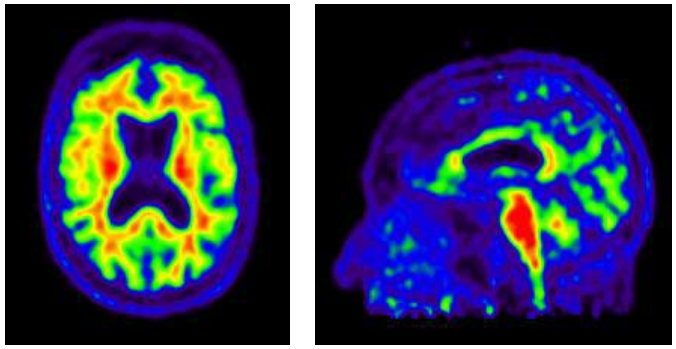
Ziekte van Alzheimer & PET imaging

MRI: beperkte atrofie, niet afwijkend, geen vasculaire schade

Amyloide-PET kan helpen bij de diagnose van de ziekte van Alzheimer



Patient met cognitieve klachten

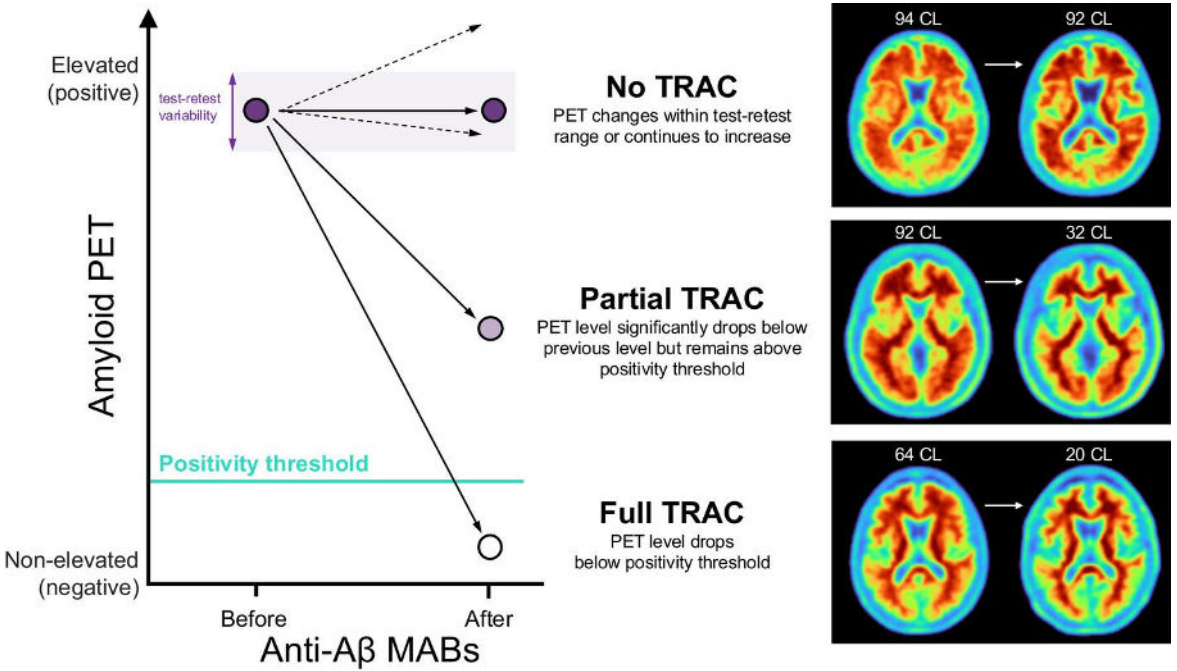


Referentie: gezond persoon

→ Diagnose: ziekte van Alzheimer

Master Medical Imaging I: slides van Elsmarieke van de Giessen

Amyloïde-PET en anti-amyloid beta mAbs



La Joie *et al*, Alzheimers Dement. **2025**, 21:e70997

Behandeling van neurodegeneratieve ziekten



▲ Jolanda heeft dementie en werk mee aan onderzoek naar een middel daartegen. naast Jolanda haar partner /mantelzorger Geert © Foto Wouter van Assendelft

PREMIUM

Jolanda (66) is trots op goedkeuring voor medicijn tegen Alzheimer: 'Zonder dit middel was ik er niet meer geweest'

Het Parool

De dood van Hajar (29) Amsterdam Stadsgids Opinie English Podcasts Puzzels Cartoon

Medicijn tegen alzheimer heeft te weinig effect: 'Grote teleurstelling dat dit geen doorbraak is'

Jubelend werd het alzheimermedicijn lecanemab ontvangen. Maar na eerdere twijfels oordeelt Zorginstituut Nederland nu definitief dat lecanemab niet de gedroomde doorbraak is. Het adviseert het medicijn niet te vergoeden.



→ Naar schatting hebben nu ruim 200.000 mensen in Nederland alzheimer, en dat aantal neemt toe. foto Getty Images

Carla van der Wal 18 februari 2026, 08:32

Bewaren Delen

Conclusie

- Slechts een paar voorbeelden van chemie en toepassing laten zien
- Veel mogelijkheden met radiochemie
- Directe toepassing
- Als je interesse hebt in dit onderwerp, onderwijs wil (geven) op dit gebied, neem dan contact op. (d.vugts@amsterdamumc.nl).

Dankwoord

Guus van Dongen
Bert Windhorst
Johanna Steen
Wissam Beaino
Lukas Veth
Frank van der Aa
Marion Chomet
Maxime Schreurs
Jodie Man
Marije Bolijn
Iris Mes
Sabine Nauta
Daniel Waagmeester
Bram Weijers
Tom Verhoeven
Dave de Heer
Quinty Kilian
Roy Zuidema
Luc Sondorp
Mariska Verlaan
Esther Kooijman
Conny van der Laken
Suzanne van der Gaag
Jessica van Montfoort
Ben Zwezerijnen



Onderwijs

Medische straling:
https://hetklokhuis.nl/tv-uitzending/3879/medische-straling

Straling in het ziekenhuis:
https://hetklokhuis.nl/tv-uitzending/5266/straling-in-het-ziekenhuis

Prinses maxima centrum:
https://hetklokhuis.nl/tv-uitzending/5752/prinses-maxima-centrum

https://nmep.nl/knowledge-base/lesson-plans-for-secondary-education-teachers