



RECHT OP ONGELIJKE BEHANDELING

RON A.H.J. MATHIJSEN

RECHT OP ONGELIJKE BEHANDELING

Oplage	850
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Print	Canon Business Services

ISBN 978-94-914-6214-6

© Ron A.H.J. Mathijssen, oratiereeks Erasmus MC
13 september 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

RECHT OP ONGELIJKE BEHANDELING

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van
het aanvaarden van het ambt
van bijzonder hoogleraar met
als leeropdracht Geïndividualiseerde
Oncologische Farmacotherapie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 13 september 2013

door

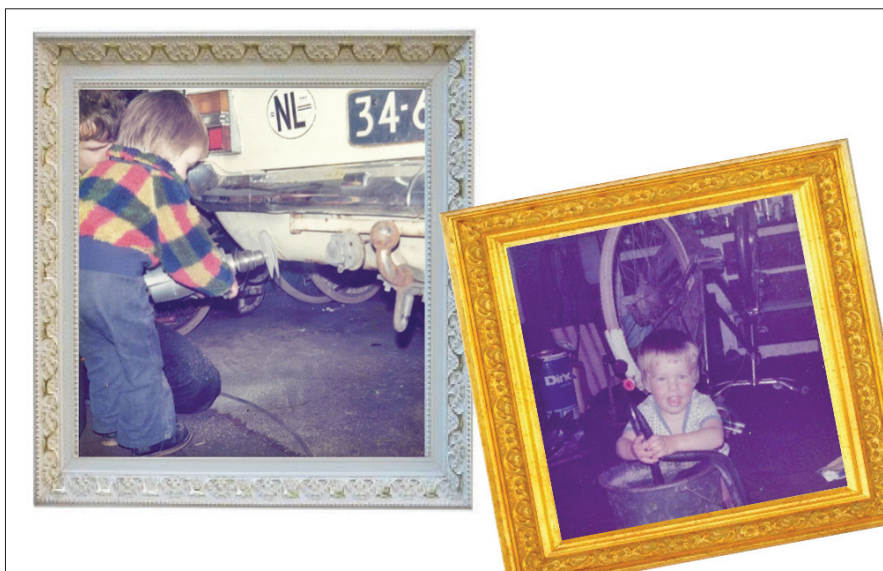
RON A.H.J. MATHIJSEN

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, Mijnheer de Decaan, Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam, Collegae van de afdeling Interne Oncologie en andere afdelingen binnen het Erasmus MC, Collegae van elders, studenten, familie, vrienden, en overige toehoorders,

Inleiding

Zoals deze oude foto's (figuur 1) ontegenzeggelijk bewijzen werd ik al van jongsafaan klaargestoomd om mijn vader in diens bedrijf op te volgen. Tot groot verdriet van mijn vader bleek ik echter met twee linker handen geboren te zijn en daarmee geheel ongeschikt te zijn om dit vak uit te oefenen. Om die reden was ik genoodzaakt een geheel andere loopbaan te bewandelen. Na de middelbare school ging ik in Utrecht biologie studeren, maar al snel bleek ik het weinig interessant te vinden om te leren hoeveel lobben een ui heeft. Ik maakte dus de overstap naar de geneeskunde-opleiding en kwam zo in Rotterdam terecht, waar de interne oncologie me al snel trok. Bijna 16 jaar geleden stapte ik voor het eerst het laboratorium voor 'Translationale Farmacologie' binnen; in die tijd nog gestationeerd in de Daniel den Hoed kliniek. Mijn fascinatie voor het vakgebied is hierna nooit meer verdwenen en ik hoop u zo meteen duidelijk te kunnen maken waarom dat het geval is.

Die facinatie kwam in eerste instantie voort uit het feit dat kanker (nog altijd) een zeer bedreigende ziekte is. Ondanks alle ontwikkelingen in de bestrijding van deze ziekte, heeft kanker (en dan met name de solide tumoren) nog altijd de twijfelachtige eer jaarlijks tot meer doden in Nederland te leiden dan respectievelijk longziekten en hart-en vaatziekten. Desondanks hebben de ontwikkelingen zeker niet stilgestaan, waarbij grote stappen zijn gemaakt in de preventie van de ziekte, de diagnostiek, en de therapie (vooral bestaande uit chirurgie, radiotherapie en systemische therapie).



Figuur 1: Foto's van Ron (1977)

Het vakgebied interne oncologie, dat zich onder andere bezig houdt met de behandeling van kanker door middel van geneesmiddelen, is nog een relatief jong vakgebied. In eerste instantie werden chemotherapeutische geneesmiddelen ontwikkeld welke iedereen goed kent uit verhalen van vrienden en familieleden. Dit zijn de middelen welke veelal intraveneus toegediend worden en waarvan mensen vaak zichtbaar ziek worden, met misselijkheid, braken en kaalheid als bekende bijwerkingen. Ook een daling van de witte bloedcellen en moeheid zijn belangrijke neveneffecten.

Sinds de jaren '90 van de vorige eeuw kwam er een nieuwe vorm van systemische therapie in ontwikkeling, welke ook wel doelgerichte (of 'targeted') therapie wordt genoemd. Deze benaming kreeg het vooral omdat deze medicatie zich meer op bepaalde doelen (vaak bepaalde eiwitten in, of op, de celmembranen van kwaadaardige tumoren) richtte dan de eerdere chemotherapie. Hiermee bleken ook tumor-soorten welke relatief ongevoelig zijn voor chemotherapie te bestrijden te zijn. De bijwerkingen die gepaard gaan met deze, vaak uit tabletten bestaande behandeling, wijken ook af van de klassieke chemotherapie, zoals het stijgen van de bloeddruk, het ontstaan van schildklierfunctie-stoornissen en het ontstaan van huidafwijkingen. Desondanks kunnen ook deze bijwerkingen zeer ernstig kunnen zijn.

Tumor-kenmerken



Patiënt-kenmerken



+

=



'Personalized
medicine'

Figuur 1A: Definitie 'Personalized Medicine'

De afgelopen jaren is het tijdperk van 'personalized medicine' ingetreden. Dit wil niet zozeer zeggen dat er weer een nieuwe klasse van geneesmiddelen is ontwikkeld, maar dat verstandiger wordt omgegaan met de geneesmiddelen die we al ontwikkeld hebben. Aan de hand van de volgende voorbeelden wil ik u graag verduidelijken hoe dat werkt.

Personalized Medicine wil zeggen dat naar de individuele patiënt wordt gekeken, in plaats de situatie van het gemiddelde van een groep mensen. Daarbij dienen we rekening te houden met zowel tumorkenmerken als eigenschappen van de patiënt zelf (figuur 1A). Met tumorkenmerken wordt bedoeld dat de tumor wordt onderzocht en dat aan de hand van de gevonden eigenschappen van de tumor een bepaalde behandeling met geneesmiddelen kan worden gekozen. Met patiënt-kenmerken wordt bedoeld dat bij de dosering van het gekozen medicament rekening wordt gehouden met allerlei factoren die de blootstelling aan het medicijn kunnen beïnvloeden.

Om het nog wat duidelijker te illustreren wil ik een parallel trekken met het kopen van een paar schoenen. Wanneer u een paar schoenen heeft gevonden dat helemaal naar uw smaak is, met de juiste veters, de juiste kleur en de juiste hakken dient dat paar schoenen ook nog beschikbaar te zijn in uw maat. Indien dat niet het geval is, dan heeft u nog niets aan het paar schoenen dat u eigenlijk wilde hebben. Zo werkt het ook met een anti-kanker therapie op maat. De keuze voor het anti-kanker geneesmiddel stelt hier het gekozen paar schoenen voor; de patiënt-kenmerken stellen hier de juiste maat voor.

Omdat ik me binnen het vakgebied van de 'Geïndividualiseerde Oncologische Farmacotherapie' vooral bezig houdt met patiënt-kenmerken binnen Personalized Medicine zal ik me in het vervolg van mijn verhaal hier volledig op richten.

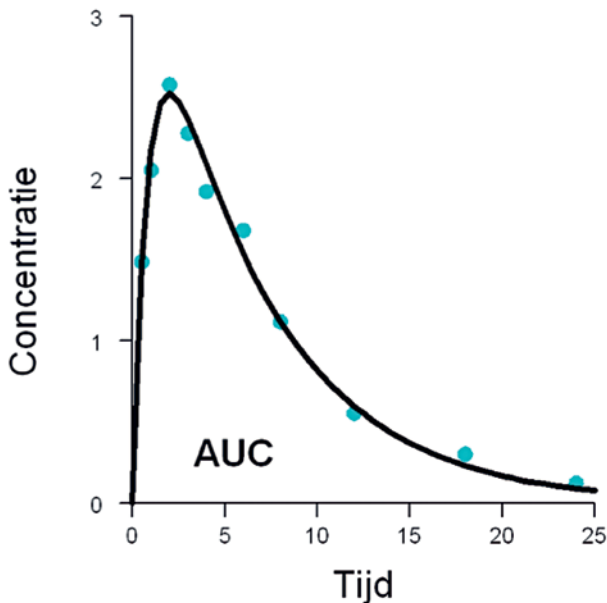
Om te kunnen begrijpen hoe we die patiënt-gebonden factoren bestuderen zou ik nu een mini-college Klinische farmacologie willen geven. Daarbij komen enkele basisbegrippen uit de geneesmiddelen-leer aan bod.

Als eerste wil ik u de veelgebruikte termen 'farmacokinetiek' en 'farmacodynamiek' toelichten. Farmacokinetiek staat voor wat het lichaam doet met een medicijn. Het lichaam kan het medicijn namelijk opnemen, over het lichaam verdelen, omzetten in afbraakproducten, en uitscheiden. Al deze factoren zorgen er voor dat de blootstelling aan het medicijn, zoals gemeten in de bloedbaan, kan variëren.

Het tweede begrip, farmacodynamiek, wordt gebruikt om aan te geven welke effecten het medicijn op het lichaam kan hebben. Het voornaamste is natuurlijk dat het middel werkzaam is. Oftewel, de effectiviteit. Maar daarnaast kunnen medicijnen ook belangrijke bijwerkingen veroorzaken, zoals ik eerder al noemde voor chemotherapie en doelgerichte therapie.

Om een maat te geven aan de farmacokinetiek worden bij patiënten in de loop van de tijd een aantal bloedmonsters afgenomen, waarin we de concentratie van het geneesmiddel kunnen bepalen. Indien een patiënt een geneesmiddel via het infuus toegediend krijgt, dan loopt de concentratie snel op, waarbij een maximale waarde wordt bereikt aan het einde van het infuus. Hierna dalen de spiegels weer, door de farmacokinetische processen welke ik u reeds noemde.

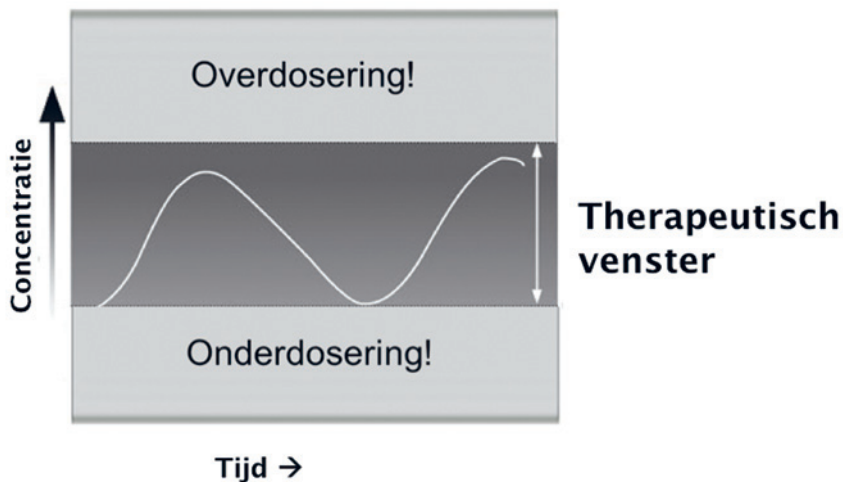
Door een lijn te trekken door de concentraties van het geneesmiddel op verschillende momenten in de tijd ontstaat er een curve. De oppervlakte onder deze curve geeft de 'area under the curve' (of AUC) weer, wat een belangrijke maat is voor de blootstelling aan het medicijn (figuur 2).



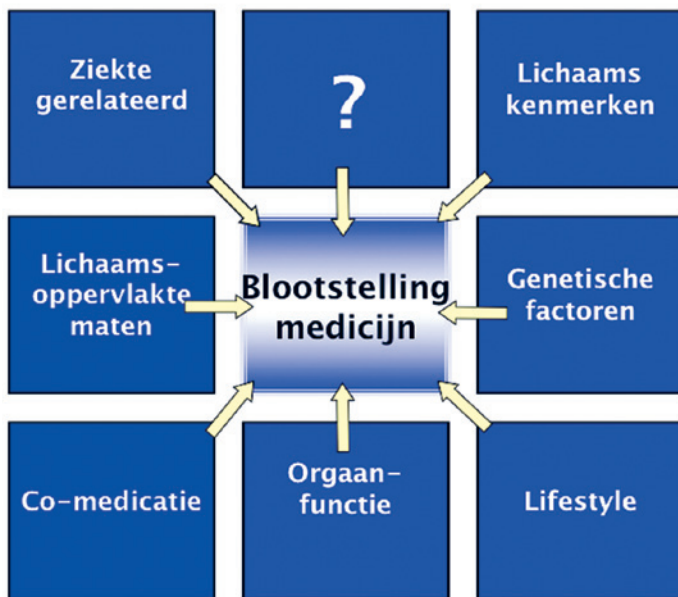
Figuur 2: Voorbeeld van een concentratie-tijdscurve.

De analisten van onze groep doen deze metingen in ons Laboratorium voor Translationele Farmacologie, wat sinds eind 2011 in het Josephine Nefkens Instituut is gehuisvest. Vanwege al zijn verdiensten voor de Daniel den Hoed Stichting hebben we het laboratorium sinds de officiële opening vernoemd naar Leen Huijzer (Lee Towers), u allen wel bekend.

Als laatste begrip van deze farmacologische spoed-cursus wilde ik u het begrip ‘therapeutisch venster’ verduidelijken (figuur 2A). Het is erg belangrijk dat de concentraties van geneesmiddelen binnen bepaalde grenzen blijven. Daalt de geneesmiddel-concentratie onder een ondergrens, dan werkt het medicijn niet voldoende meer. Stijgt de concentratie boven een bovengrens dan ontstaan er vaak ernstige bijwerkingen. Voor veel anti-kanker middelen is het therapeutisch venster vaak erg smal, waardoor het lastig is om patiënten een therapie te geven die werkzaam is en tegelijkertijd weinig bijwerkingen veroorzaakt. Aangezien deze grenzen bij elke patiënt anders liggen, is het belangrijk een patiënt een therapie op maat te geven, rekening houdend met zijn of haar unieke kenmerken. Eén enkele dosering voor iedere patiënt is dus geen optie!



Figuur 2A: Therapeutisch venster.



Figuur 3: Diverse factoren welke de blootstelling aan een medicijn kunnen beïnvloeden.

In figuur 3 ziet u allerlei factoren welke de blootstelling aan een medicijn kunnen beïnvloeden. Het betreft zowel erfelijke factoren, maar daarnaast ook tal van lichamelijke kenmerken (zoals orgaanfunctie, gewicht, geslacht, leeftijd en andere ziektes) en daarnaast omgevingsfactoren (zoals co-medicatie en lifestylefactoren). Op die laatste twee factoren wil ik nu wat dieper in gaan.

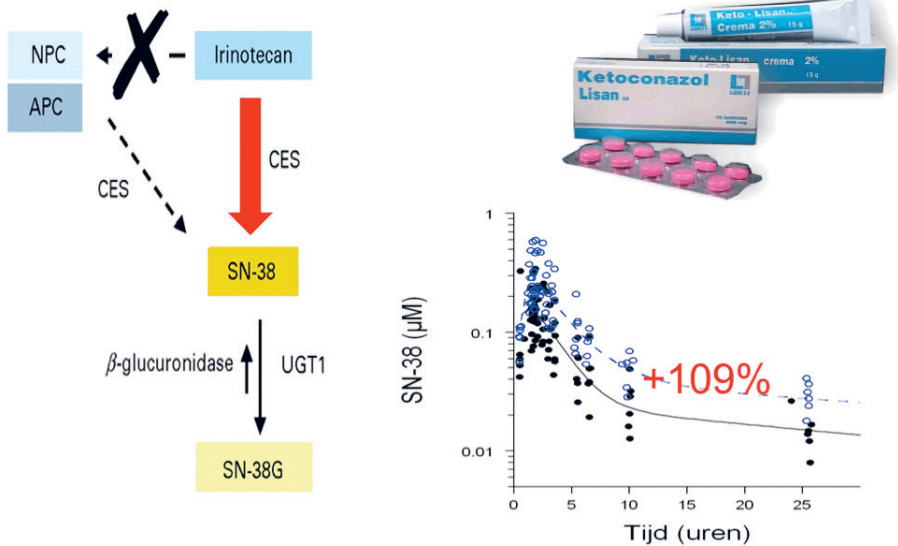
Tamoxifen is een van de meest gebruikte en effectieve geneesmiddelen voor de behandeling van borstkanker. Het middel wordt al tientallen jaren in tabletvorm gebruikt, maar pas kort geleden is ontdekt dat het medicijn niet zelf werkzaam is tegen kanker, maar eerst in het lichaam moet worden omgezet in een actief afbraakproduct. Dat gebeurt middels een aantal stappen, ook wel metabolisme genoemd, waarbij tamoxifen eerst wordt opgenomen in de bloedbaan en vervolgens in de lever met behulp van enzymen wordt omgezet in afbraakproducten. Deze afbraakproducten worden vervolgens zelf weer omgezet in endoxifen; de werkzame stof.

Slikt de patiënt die behandeld wordt met tamoxifen nu tegelijkertijd een anti-depressivum, genaamd paroxetine, dan zal de omzetting door middel van het enzym CYP2D6, hier weergegeven met paarse pijlen, worden geremd, met als gevolg dat de concentratie endoxifen hierdoor fors daalt. De combinatie van tamoxifen en paroxetine zou daarmee dramatische gevolgen kunnen hebben voor de werkzaamheid van het anti-kanker middel.^[1]

Als 2e voorbeeld van een medicijn dat eerst in het lichaam moet worden omgezet alvorens het werkzaam kan zijn, wil ik irinotecan noemen. Dit chemotherapeutikum wordt gebruikt bij dikke darm kanker en moet door de lever worden omgezet in SN-38, de werkzame stof van dit middel. Het metabolisme van dit medicijn is uitermate complex waarbij diverse niet-werkzame afbraakproducten en verschillende enzymen betrokken zijn.

Wanneer we patiënten tegelijkertijd het medicijn ketoconazol geven; vaak gebruikt bij b.v. voetschimmel, dan zorgt ketoconazol ervoor dat een van de afbraakroutes van irinotecan volledig geblokkeerd wordt. Dat is hier weergegeven door een kruis. Als gevolg hiervan zal de andere afbraakroute, hier weergegeven door een dikke pijl, gestimuleerd worden, met als gevolg dat de concentratie SN-38 in de bloedbaan fors stijgt. U kunt dit zien aan de AUC-curves van patiënten die een kuur irinotecan zonder ketonazol hebben gekregen (figuur 4) en een kuur irinotecan met ketoconazol.^[2] Hoewel het verschil misschien op het eerste oog niet al te groot lijkt te zijn is dit wel het geval, want de verticale as in het figuur is logaritmisch weergegeven. Als gevolg van de combinatie van deze 2 geneesmiddelen verdubbelt de blootstelling aan SN-38! Zulke hoge concentraties van het anti-kanker middel kan zelfs dodelijke gevolgen hebben voor de patiënt, wanneer de dosering niet tevoren wordt aangepast.

Irinotecan en ketoconazol

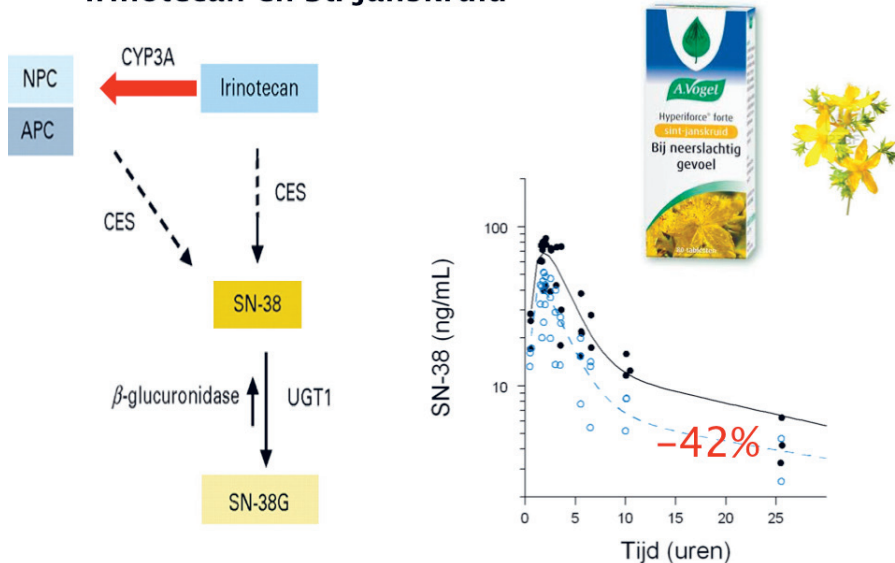


Figuur 4: Effecten van ketoconazol op de blootstelling aan irinotecan. De bovenste curve geeft de combinatie van deze twee medicijnen weer. De onderste curve betreft monotherapie irinotecan.

Wanneer irinotecan wordt gecombineerd met St Janskruid, een middel dat veel patiënten zelf bij de drogist gaan halen wanneer ze zich neerslachtig voelen, dan zal het metabolisme van irinotecan ook fors verstoord worden. Echter, in plaats van een blokkade van een omzettingsroute, wordt met St Janskruid de omzetting in niet-werkzame afbraakproducten juist gestimuleerd. Als gevolg hiervan wordt er minder irinotecan omgezet in SN-38.³

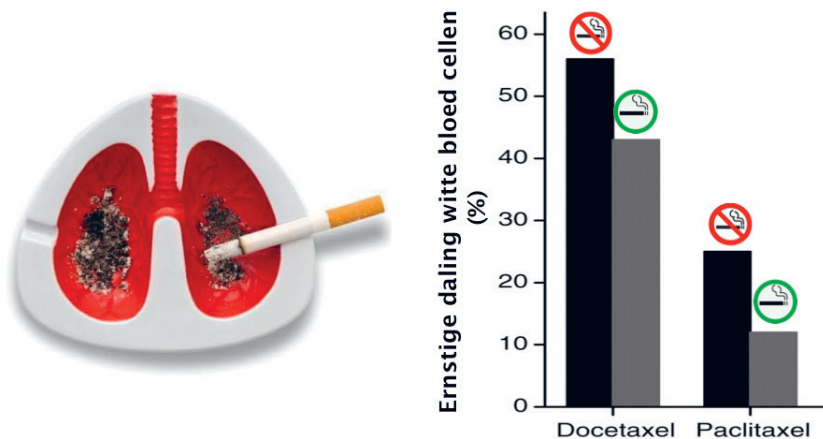
Zoals te zien aan de AUC-curves van patiënten blootgesteld aan de combinatie van St Janskruid en irinotecan (figuur 5) daalt de concentratie aan SN-38 met meer dan 40%! De kans dat het anti-kanker middel bij deze lage blootstelling niet meer werkt is hierdoor zeer aanzienlijk. De combinatie van deze middelen wordt dan ook sterk ontraden en patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor deze gevaarlijke interactie van middelen.

Irinotecan en St. Janskruid

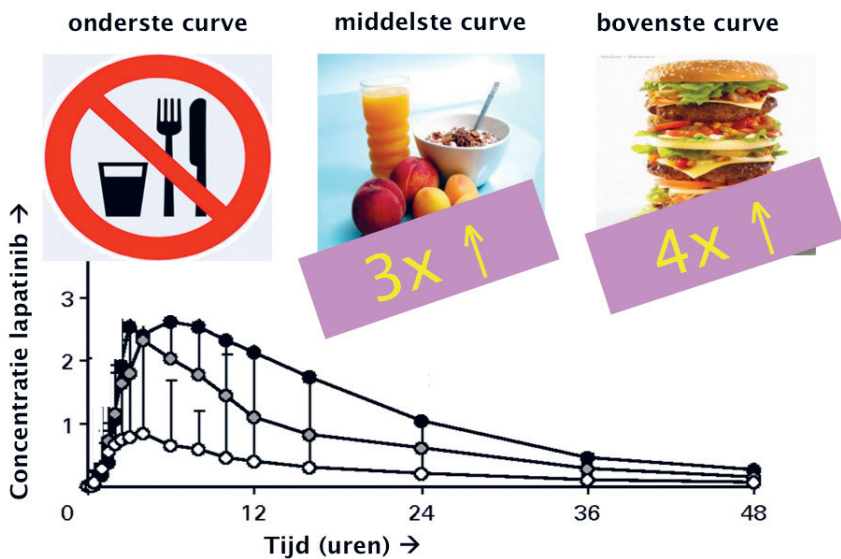


Figuur 5: Effecten van St. Janskruid op de blootstelling aan irinotecan. De onderste curve geeft de combinatie van deze twee middelen weer. De bovenste curve betreft monotherapie irinotecan.

Niet alleen geneesmiddelen, maar ook lifestyle kan invloed hebben op de blootstelling aan medicijnen. Wanneer patiënten die irinotecan gebruiken tegelijkertijd roken kan dat het metabolisme van dit anti-kanker middel ook behoorlijk verstoren. Roken jaagt de lever aan, waardoor allerlei enzymen worden gestimuleerd om sneller te gaan werken. Ook gaan eiwitten die betrokken zijn bij de uitscheiding van irinotecan en haar afbraakprodukten sneller werken. De concentratie van SN-38 daalt als gevolg hiervan, met een 40% lagere blootstelling aan SN-38 bij rokers.⁴ Een ethische vraag die deze wetenschap oproept, is de vraag of een patiënt die rookt een hogere dosering irinotecan zou moeten krijgen om de versnelde afbraak van het medicijn te compenseren. Of zou de patiënt verplicht moeten worden te stoppen met roken zodra hij of zij behandeld wordt met irinotecan? Vormt u hierover uw eigen mening.



Figuur 5A: Effect van roken op de chemotherapeutische behandeling met taxanen.



Figuur 5B: Effect van voeding op de blootstelling aan lapatinib.

Wanneer we het effect van roken onderzoeken in een andere groep anti-kanker chemotherapeutica, namelijk de groep van de taxanen, dan zien we hele andere effecten. Docetaxel en paclitaxel zijn middelen die zeer veel gebruikt worden bij een breed scala aan tumorsoorten, en zijn zelf actief tegen kanker. Het blijkt dat sigaretten-rook er niet voor zorgt dat de concentraties van deze geneesmiddelen veranderen. Opmerkelijk is echter wel dat met taxanen behandelde rokers een aanzienlijk kleinere daling van de witte bloedcellen hebben dan niet-rokers (figuur 5A).⁵ Ze zijn als het ware beschermd tegen deze bijwerking doordat ze roken. Hoe dit precies komt is nog onvoldoende duidelijk. Maar het zou er toe kunnen leiden dat rokers minder vaak vanwege koorts bij lage witte bloedcellen hoeven te worden opgenomen in het ziekenhuis. Hoewel ik zeker geen voorstander van roken ben, vanwege tal van andere zwaarwegende factoren, zou roken tijdens de behandeling met taxanen niet louter ongunstig hoeven te zijn.

Een andere belangrijke factor die niet als onschuldig mag worden beschouwd is het effect van voeding op de blootstelling aan anti-kanker medicatie. Het eten van grapefruit tijdens een behandeling met een anti-kanker medicijn is werkelijk uit den boze! Grapefruit kan er namelijk voor zorgen dat enzymen in de lever tijdelijk minder goed werken, met als gevolg dat medicijnen niet afgebroken kunnen worden. Als gevolg hiervan kunnen medicijnspiegels verdubbelen, wat voor medicijnen met een smal therapeutisch venster ernstige gevolgen kan hebben.

Daarnaast, kunnen anti-kanker geneesmiddelen die vet-oplosbaar zijn, sterk worden beïnvloedt door voeding. Bij het middel lapatinib (figuur 5B), wat gebruikt wordt in de behandeling van borstkanker, is bijvoorbeeld aangetoond dat het slikken van dit medicijn tijdens het eten van een gezond ontbijt, de concentraties van het anti-kanker middel bijna kan doen verdrievoudigen.⁶ Met het eten van vette voeding verviervoudigt de blootstelling zelfs!

Aangezien lapatinib een erg kostbaar medicijn is en nu geadviseerd wordt op de nuchtere maag in te nemen, zou een forse kosten-reductie kunnen worden doorgevoerd door een lagere dosering van het medicijn te adviseren en tegelijkertijd voeding in te nemen. Het gevaar is echter dat een patiënt die minder trek in eten heeft, meteen ook een minder effectieve concentratie van het medicijn zal opbouwen.

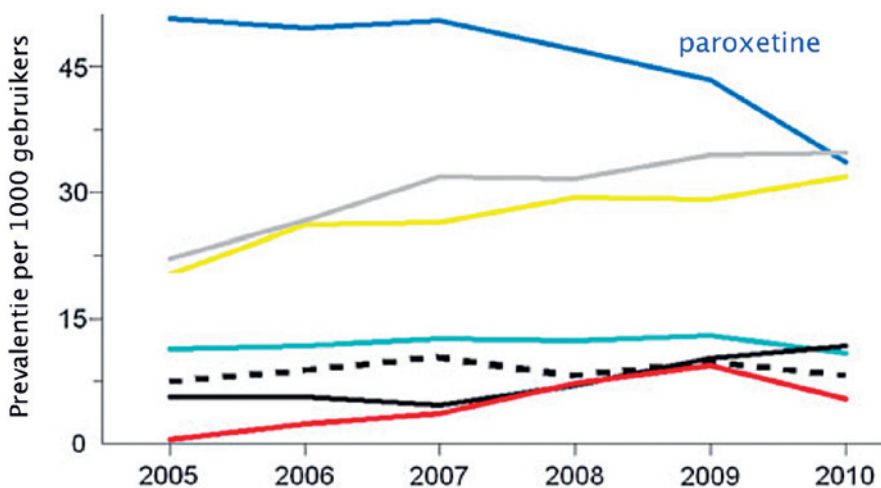
Tot zover de theorie, nu over naar de dagelijkse praktijk!

Oftewel, houden we in het dagelijkse leven voldoende rekening met al deze opgedane kennis?

Inwoners van ons land blijken zeer grote hoeveelheden medicijnen te gebruiken! Zo gebruikt 1 op de 5 mensen boven de leeftijd van 65 jaar minimaal 5 verschillende medicijnen per dag.⁷ Boven de leeftijd van 75 jaar loopt dit op tot 1 op de 3 mensen. Ook patiënten met kanker gebruiken grote hoeveelheden medicijnen met alle genoemde gevaren van interacties tussen die medicijnen.

In figuur 6 wordt het gelijktijdig gebruik van antidepressiva door Nederlandse patiënten die tamoxifen slikken getoond. De bovenste lijn stelt paroxetine voor. Zoals ik u eerder al liet zien is de combinatie van tamoxifen en paroxetine ongewenst, omdat het de blootstelling aan endoxifen fors doet verlagen. Hoewel de negatieve gevolgen voor de patiënt inmiddels al geruime tijd als bekend mogen worden geacht is de combinatie van deze medicijnen in de loop van de tijd wel afgenomen, maar is het gebruik van paroxetine door deze patiënten-groep opmerkelijk genoeg nog steeds niet tot nul gereduceerd.⁸

Anti-depressiva bij tamoxifen gebruikers



Figuur 6: Gebruik van antidepressiva onder Nederlandse tamoxifen gebruikers (2005-2010).

Zowel patiënten als ook zorgverleners zijn zich vaak niet voldoende bewust van de gevaren die andere medicijnen kunnen veroorzaken wanneer ze tegelijkertijd met anti-kanker medicijnen worden gebruikt. Ook kan het zijn dat de arts zich niet realiseert dat de patiënt al één of meerdere medicijnen neemt die interacties kunnen veroorzaken. De interacties die kunnen optreden zijn in 14% van de gevallen dusdanig ernstig dat gelijktijdig gebruik tot ernstige schade bij de patiënt zou kunnen leiden.⁹ Het is dus belangrijk dat artsen volledig op de hoogte zijn van alle medicijnen die een patiënt gebruikt. Een elektronisch patiënten dossier (EPD), waartoe alle betrokken artsen en apothekers toegang hebben, zou hier uitkomst kunnen bieden. Afgelopen jaar is besloten dat dit EPD geen doorgang gaat vinden, maar inmiddels gaan er weer stemmen op om het EPD nieuw leven in te blazen.

Mogelijk zijn de gevaren in werkelijkheid nog groter, want het gebruik van alternatieve medicatie is niet meegenomen in deze analyse. Het gebruik van zogenaamde 'alternatieve' middelen is namelijk massaal; in het bijzonder bij hoog opgeleide, jonge vrouwen.¹⁰ Zo blijkt b.v. zo'n 12% van de patiënten met kanker St. Janskruid te gebruiken. Vaak met de bedoeling om zelf iets nuttigs tegen de ziekte te kunnen doen, maar helaas vaak ook met ongewenste effecten. Het gelijktijdig gebruik van alternatieve medicatie tijdens een reguliere anti-kanker behandeling zou dus sterk ontraden moeten worden; ook wanneer de exacte effecten nog niet voldoende beschreven zijn.

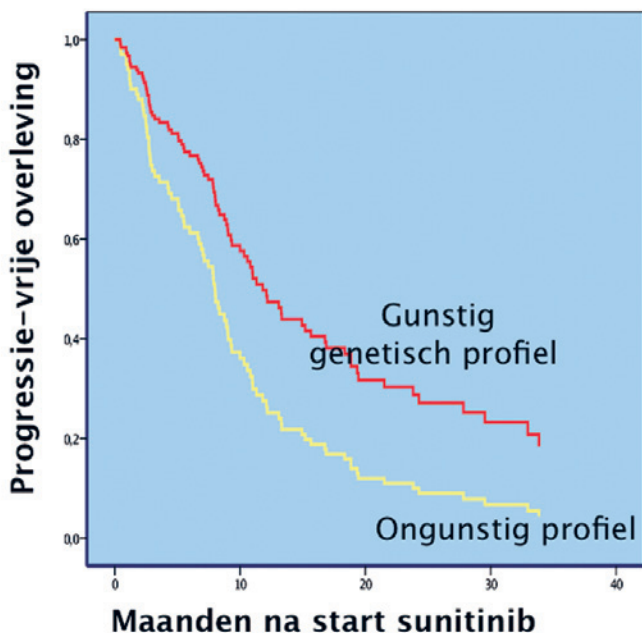
Momenteel voeren wij, samen met Prof. Teun van Gelder van de afdeling apotheek, een prospectieve studie uit op de afdelingen interne oncologie en hematologie van het Erasmus MC, waarbij we patiënten naar hun daadwerkelijke geneesmiddelgebruik, gebruik van alternatieve middelen, en bijzondere voedingsmiddelen vragen. Op die manier kunnen we goed onderzoeken of er potentiële interacties bestaan en adviseren de behandelend specialist wat te doen in het geval van een interactie. Inmiddels zijn al honderden mensen geïncludeerd in het onderzoek en verwachten we de uitkomsten begin 2014 te kunnen rapporteren.

Kijken we weer naar de factoren die de blootstelling aan medicijnen kunnen beïnvloeden, dan wil ik me nu richten op lichaams-kenmerken. Met lichaams-kenmerken doel ik op factoren als bijvoorbeeld leeftijd en geslacht. Deze lichaamskenmerken zijn bijvoorbeeld ook van belang bij het onderzoek wat wij samen doen met de sectie Palliatieve Zorg onder leiding van Prof. Karin v/d Rijt. We onderzoeken o.a. factoren welke de blootstelling aan opiaten kunnen beïnvloeden. Opiaten zijn pijnstillers, zoals b.v. morfine en fentanyl, welke veel door veel patiënten met kanker gebruikt worden. Fentanyl kan via een pleister, die op de huid wordt geplakt, worden opgenomen en komt vervolgens in de bloedbaan en de rest van het lichaam terecht, waar het zijn werk kan doen. De dikte van de huid is een lichaamskenmerk dat

de blootstelling aan het medicijn zou kunnen beïnvloeden. In één van de genoemde onderzoeken wordt gekeken of het plaatsen van de pleister op de bovenarm of op het schouderblad tot een verschil in blootstelling zal leiden.

Kijken we naar genetische factoren, dan doel ik vooral op veranderingen in genen coderend voor eiwitten welke bij de farmacokinetiek van het medicijn betrokken zijn. Deze eiwitten kunnen bijvoorbeeld enzymen zijn die de omzetting van medicijnen in afbraakprodukten mogelijk maken, evenals eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de opname en uitscheiding van medicijnen. Dit type onderzoek wordt ook wel farmacogenetica genoemd.

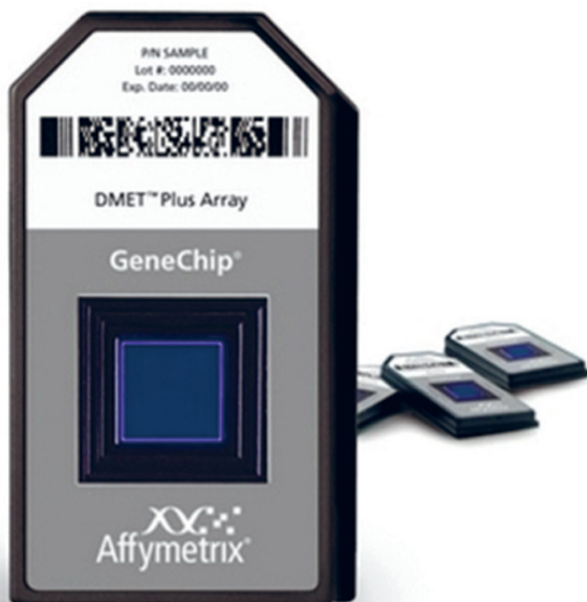
Vijf jaar geleden is er een belangrijk samenwerkingsverband ontstaan tussen zes Nederlandse ziekenhuizen (het zogenaamde SU/TOX consortium), waarin de farmacogenetica van het toen nog nieuwe medicament sunitinib werd onderzocht. Sunitinib is inmiddels geregistreerd voor verschillende indicaties, waaronder niercelkanker. Door in de loop van het behandeltraject DNA te isoleren uit bloed



Figuur 6A: Progressie-vrije overleving bij patiënten met niercelkanker, behandeld met sunitinib.

van deze patiënten, bleek het mogelijk te zijn om verbanden te leggen tussen farmacogenetische variatie en de bijwerkingen van dit medicijn (zoals bijvoorbeeld hoge bloeddruk). Maar daarnaast bleek het ook mogelijk te zijn om een profiel te ontwikkelen waarbij afhankelijk van het genotype patiënten met niercelkanker een langere respons op de therapie met sunitinib hadden dan patiënten met een minder gunstig genotype (figuur 6A). De mediane progressie-vrije overleving is in de gunstige groep meer dan 13 maanden, terwijl dit in de andere groep slechts 7,5 maand bedraagt.^[11]

Ook binnen het Erasmus MC zijn er belangrijke samenwerkingsverbanden op farmacogenetica gebied met de afdeling klinische chemie. Al ruim 10 jaar wordt bloed voor DNA-analyse verzameld van zo veel mogelijk patiënten, behandeld op de afdeling interne oncologie. Dit heeft inmiddels al geresulteerd in meer dan 15.000 buisjes volbloed, die als een biobank dienen voor farmacogenetica doeleinden. Samen met Ron van Schaik, recent benoemd tot hoogleraar Farmacogenetica, onderzoeken we patiënten behandeld met taxanen. Van deze patiënten zijn ook farmacokinetische en behandelgegevens bekend, waardoor uitgebreide relaties gelegd kunnen worden.



Figuur 6B: Afbeelding DMET chip.

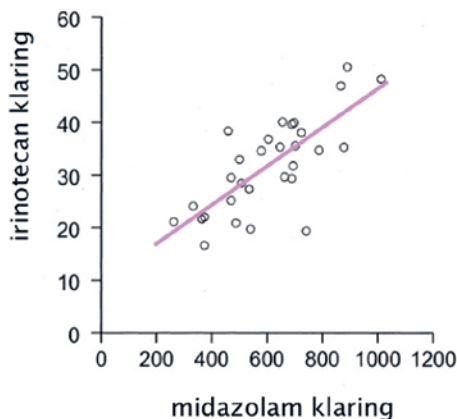
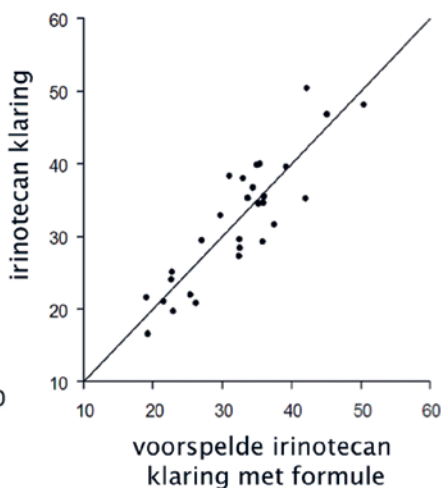
Recent hebben we in honderden patiënten voor het eerst de zogenaamde DMET chip toegepast (figuur 6B). Dit is een chip waarop bijna 2000 farmacogenetische variaties, in één keer onderzocht kunnen worden en waarbij relaties met zowel de bijwerkingen van taxanen als de farmacokinetiek van taxanen onderzocht worden.¹²

Tot zover het verleden en het heden. In een eerste publiekslezing is het ook altijd belangrijk toekomstverwachtingen uit te spreken. Normaal gesproken wordt vooruit gekeken tot aan het moment dat de nieuwe hoogleraar pensioengerechtigd wordt. Wellicht enigszins naïef, maar er vanuit gaande dat er te zijner tijd nog zoiets als een pensioenregeling bestaat, ga ik er vanuit ergens tussen 2043 en 2045 die leeftijd bereikt te hebben. Met alle snelle ontwikkelingen in de wetenschap is het een illusie zo ver vooruit te kunnen kijken. Meer dan vijf jaar vooruit kijken is mijn inziens eigenlijk niet reëel. Toch wil ik een poging wagen de zaken te benoemen welke de komende jaren uitdagingen zullen vormen op zowel farmacokinetisch als farmacodynamisch vlak.

Kijken we wederom naar het schematische plaatje (figuur 3) met factoren die de blootstelling aan medicatie verklaren, dan zou het het mooiste zijn wanneer niet langer afzonderlijke factoren bestuderen, maar wanneer al deze factoren samen een totaalplaatje kunnen geven. Er zijn enkele technieken in ontwikkeling waarmee dat mogelijk zou kunnen gaan lukken.

De eerste techniek is het zogenaamde fenotyperen. Dit houdt in dat de patiënt voorafgaand aan het anti-kanker medicijn een proef-medicijn toegediend krijgt dat op ongeveer dezelfde wijze als het anti-kanker middel waarin interesse is afgebroken wordt. Door de farmacokinetiek van dit medicijn te meten en vervolgens het anti-kanker middel te geven en ook daar farmacokinetiek van te bepalen is een verband te leggen tussen de bevindingen. Indien dit verband heel goed is, dan zou het proef-medicijn als voorspeller kunnen dienen voor het anti-kanker middel, waarbij rekening wordt gehouden met alle factoren die er toe doen.

Ik zal dit illustreren aan de hand van het u inmiddels bekende medicijn irinotecan. In figuur 7A ziet u farmacokinetische gegevens van irinotecan op de y-as uitgezet tegen farmacokinetische gegevens van midazolam op de x-as. Midazolam is een proef-medicijn voor irinotecan, omdat het grotendeels via dezelfde enzymssystemen wordt afgebroken. Elk rondje stelt een individuele patiënt voor. Hoewel het verband niet perfect is; de rondjes zouden dan immers allemaal op 1 lijn moeten liggen, is er wel degelijk een relatie.¹³

Fig 7A**Fig 7B**

Figuur 7A: Klaring van midazolam (x-as) uitgezet tegen de klaring van irinotecan (y-as).

Figuur 7B: Voorspelde irinotecan klaring (x-as) uitgezet tegen de werkelijk vastgestelde irinotecan klaring (y-as).

Door de farmacokinetiek van deze proef-stof nu te combineren met andere bekende voorspellers van de farmacokinetiek van irinotecan, kan een nog beter verband worden gecreeerd. U ziet dat weergegeven in figuur 7B. Op deze wijze is er een formule ontwikkeld waarop patiënten een individuele dosering van irinotecan kunnen krijgen.¹⁴ Dit blijkt te werken in de praktijk: patiënten die individueel werden gedoseerd, in plaats van de klassieke doseringswijze, blijken aanzienlijk minder bijwerkingen te ontwikkelen dan de andere groep patiënten, terwijl de blootstelling aan het medicijn gemiddeld zelfs iets hoger is! Hoewel het logistiek nog lastig is zo'n individuele doseringsstrategie te implementeren, verwacht ik dat dit in de toekomst, in het belang van de patiënt, wel gaat gebeuren.

Een andere techniek die het individueel doseren mogelijk maakt is het zogenaamde 'Therapeutic Drug Monitoring'. Dit wil zeggen dat op bepaalde tijdstippen in de behandeling bloedmonsters worden afgenomen bij de patiënt, en dat hierin de concentratie van het geneesmiddel wordt bepaald. Indien de concentratie onder een ondergrens zakt, wordt de dosering opgehoogd en vervolgens wordt gecontroleerd of de dosering hierna gestegen is.



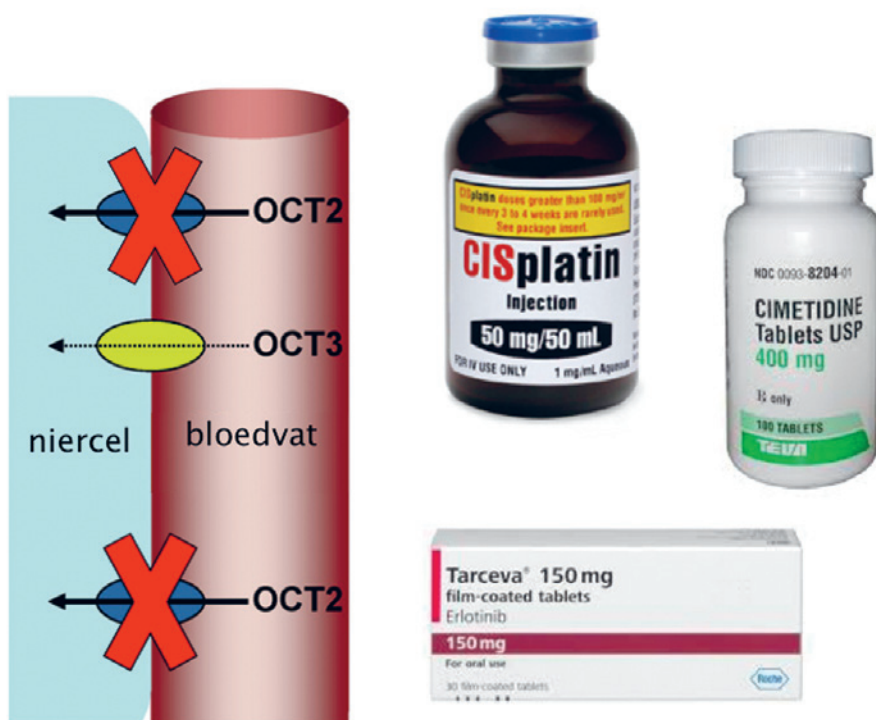
Figuur 7C: Snelheidsmeter auto.

Buiten de oncologie wordt deze techniek al veel toegepast, maar binnen de oncologie vreemd genoeg nog niet. Het grote voordeel van deze techniek is dat veranderingen die in de loop van de tijd optreden bijgesteld kunnen worden. Omdat eigenlijk pas na een meting duidelijk is of de patiënt goed is ingesteld op de juiste dosering, zou je de vergelijking met een snelheidsmeter in de auto kunnen maken: Wanneer er geen metingen van de blootstelling worden uitgevoerd, is dat als autorijden zonder snelheidsmeter (figuur 7C).

Wanneer we al deze kennis in ogenschouw nemen, dan mag hopelijk inmiddels duidelijk zijn, dat iedere patiënt recht heeft op een ongelijke behandeling. Die behandeling is uniek, omdat ten eerste rekening wordt gehouden met specifieke kenmerken van de tumor en daarmee de keuze voor het juiste medicijn. Tevens wordt rekening gehouden met een scala aan patiënt-kenmerken, waardoor de juiste dosis gekozen kan worden. En daarnaast dient rekening te worden gehouden met factoren die in de loop van de tijd veranderen. Artikel 1 van de grondwet schrijft voor

dat iedereen die zich in Nederland bevindt in gelijke gevallen, gelijk behandeld moet worden. Mijn stelling is gelukkig niet in tegenspraak met de grondwet, want er bestaan simpelweg geen gelijke gevallen in de behandeling van kanker!

Tot slot wil ik nog enkele toekomstverwachtingen op het gebied van de farmacodynamiek met u doornemen. Door slim om te gaan met reeds verworven kennis, kunnen we die kennis ook inzetten om bijvoorbeeld bijwerkingen te reduceren. Een behandeling met cisplatin chemotherapie; gebruikt bij diverse vormen van kanker, geeft bijvoorbeeld nogal eens nierschade. Wat het mechanisme hierachter precies is, is nog niet exact bekend, maar het transport van cisplatin vanuit de bloedbaan naar de niercel toe speelt hierin een rol. Dit transport gebeurt door zogenaamde



Figuur 7D: Remming OCT2 functie door middel van medicatie.

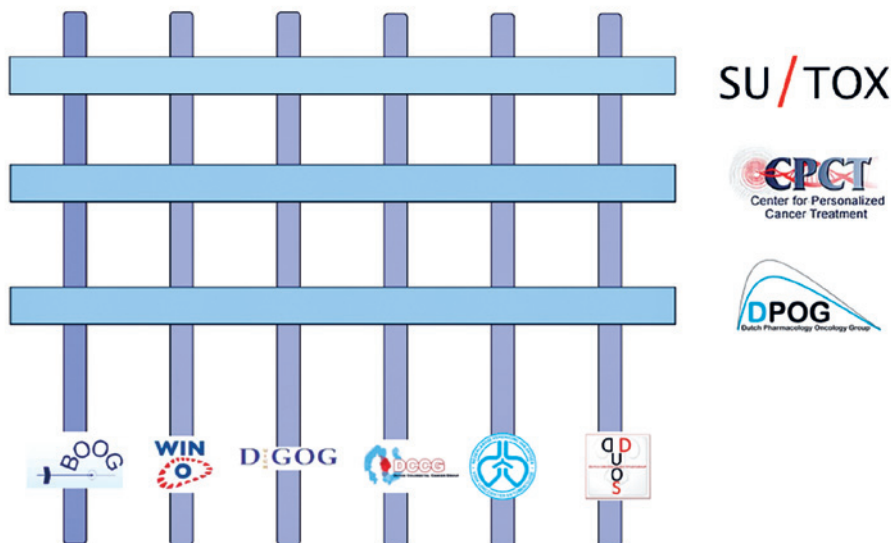
transporteiwitten, zoals OCT2. Door de cisplatin te combineren met een medicijn dat de OCT2 functie remt, zou er minder cisplatin de niercel binnen komen en treedt er minder schade op (figuur 7D). Voorbeelden van medicijnen die dit mogelijk zouden kunnen doen zijn cimetidine en erlotinib.¹⁵⁺¹⁶ Momenteel vinden er, in nauwe samenwerking met het St Jude ziekenhuis in Memphis, onder leiding van dr. Alex Sparreboom en dr. Sharyn Baker, diverse studies plaats om deze mogelijkheden te exploreren.

Ook het nieuwe middel cabazitaxel, gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker, kent belangrijke bijwerkingen. Het ontstaan van diarree is een soms invaliderende bijwerking waar dit medicijn om berucht is. Momenteel loopt er een onderzoek, genaamd CABARESC, waarbij we proberen de diarree te verminderen door tegelijkertijd een lokaal werkend ontstekingsremmend medicijn toe te dienen. In deze studie, opgezet in nauwe samenwerking met prof. Ronald de Wit, proberen we ook een aantal secundaire vraagstellingen te beantwoorden. Voor dit onderzoek zijn 226 patiënten nodig, dus kunnen we nooit alleen uitvoeren. Gelukkig loopt deze studie in meer dan twintig centra in heel Nederland, waardoor de inclusie van patiënten gestaag vordert en we inmiddels op de helft van het benodigde patiënten-aantal zijn.

Dat samenwerkingen belangrijk zijn, weten we maar al te goed in ons relatief kleine landje. Zo bestaan er allerlei samenwerkingsverbanden (figuur 8), welke zich vrijwel allemaal concentreren rondom 1 tumortype of een bepaald orgaan. Personalized Medicine is niet gebonden aan een bepaald tumortype en om die reden zal samenwerking met de tumor-gebonden groepen tot een sterk netwerk leiden. Het SU/TOX heb ik u reeds genoemd, maar ook het CPCT (het Center for Personalized Cancer Treatment) dient in dit verband genoemd te worden. Het CPCT richt zich op het kiezen van de juiste therapie op basis van tumorkenmerken en wordt momenteel uitgevoerd in het NKI-AvL, UMC Utrecht en het Erasmus MC, maar zal binnenkort verder uitgerold worden over de rest van het land.

Zeer recent is een nieuwe groep opgericht, genaamd de Dutch Pharmacology Oncology Group of DPOG, die zich specifiek richt op patiënt-karakteristieken. Samen met het UMC Groningen, St Radboud te Nijmegen, LUMC in Leiden, het Slotervaart en het NKI-AvL in Amsterdam gaan we de komende jaren proberen de huidige farmacologische onderzoeken op grotere schaal uit te rollen en zaken die ik u vandaag heb laten zien in de klinische praktijk te implementeren.

Samenwerkingsverbanden



Figuur 8: Nederlandse samenwerkingsverbanden.

Het mag duidelijk zijn dat er veel kennis is die ook uitgedragen dient te worden. Niet alleen naar patiënten, maar ook naar collegae en toekomstige collegae; de huidige studenten. Zeker internist-oncologen, die veel werken met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster, dienen goed op de hoogte te zijn van de gevaren van medicijninteracties.

Rotterdam is één van de drie centra in Nederland waar de opleiding tot klinisch farmacoloog voor internisten wordt aangeboden, dankzij de goedkeuring van de moeder verenigingen van de disciplines klinische farmacologie (NVKF) en interne geneeskunde (NIV). Teun van Gelder is het boegbeeld achter deze opleiding in Rotterdam; ik heb het voorrecht deze opleiding samen met hem te mogen verzorgen. Naast internisten kunnen ook apothekers en overige artsen zowel stages als de gehele opleiding doen. Het is fijn, maar ook belangrijk, om te zien dat er steeds meer animo is van zorgverleners om zich op dit vakgebied toe te leggen.

Ziet de toekomst van onderzoeksland er dan alleen maar zonnig uit? Helaas niet. Er zijn zeker een aantal zorgpunten te benoemen. Ik zal het niet met u gaan hebben over gevallen van fraude in de wetenschap welke de laatste jaren regelmatig naar voren zijn gekomen. Ik ga het ook niet hebben over benauwende regelgeving, zowel op internationaal, nationaal, als regionaal niveau, waardoor het steeds lastiger wordt om onderzoek betaalbaar en uitvoerbaar te houden. En ik zal het ook niet gaan hebben over zichzelf belonende oprichters van goede doelen organisaties, waardoor deze doelen forse imago schade oplopen.

Ik ga het wel hebben over wellicht de grootste bedreiging voor het wetenschappelijk onderzoek; namelijk onvoldoende financiering van dat onderzoek. Hoogstwaarschijnlijk ingegeven door de recente economische crisis heeft het kabinet besloten fors te gaan snijden in de uitgaven aan wetenschappelijk onderzoek. Binnen Europa zijn destijds heldere afspraken gemaakt om toe te werken naar een uitgave van zo'n 3% van het bruto binnenlands produkt aan onderzoek en ontwikkeling in het jaar 2020. Echter, in plaats van een toename, bedragen de overheidsuitgaven in 2016 aan wetenschappelijk onderzoek hoogstwaarschijnlijk minder dan 0.7%! Om dit tekort te compenseren wordt middels een belastingvoordeel het bedrijfsleven gestimuleerd om meer geld in onderzoek te investeren.

Echter, zoals mag blijken uit een recent onderzoek, behoren Nederlandse universiteiten al tot de top drie van landen die wereldwijd het meeste geld per onderzoeker vanuit het bedrijfsleven gesubsidieerd worden. Ter illustratie; in de Verenigde Staten draagt het bedrijfsleven drie maal minder bij aan academisch onderzoek dan in Nederland. Hoewel dit op het eerste oog wellicht als een mooie prestatie kan worden gezien, en we ook heel blij mogen zijn met investeringen vanuit de farmaceutische industrie, is het tegelijkertijd ook een zorgelijk feit.¹⁷

De farmaceutische industrie is namelijk per definitie gebaat bij het maken van winst. Dit betekent dat de farmaceutische industrie vooral animo zal hebben om te investeren in produkten waarmee winst te behalen valt. Dit zijn vooral de produkten die nog onder patent vallen of de geneesmiddelen welke zij in ontwikkeling hebben.

'Wie betaalt, bepaalt' luidt het spreekwoord, dus wanneer het bedrijfsleven te veel zeggenschap krijgt over de uitvoering van onderzoek, zullen vooral onderzoeken plaats gaan vinden die de interesse van de industrie hebben. Onderzoek wat tot uitkomst kan hebben dat een recent geregistreerd produkt wellicht minder effectief is bij bepaalde bevolkingsgroepen, of onderzoek waarbij een goedkoper alternatief wellicht net zo goed is als het duurdere produkt, zal niet snel worden gesponsord door de farmaceutische industrie. Ook veel van de onderzoeken welke ik u vandaag

heb laten zien, waarbij interacties met geneesmiddelen die veel worden gebruikt, maar inmiddels al wel uit patent zijn, kunnen enkel nog worden gedaan wanneer er afdoende geld vanuit onafhankelijke bronnen beschikbaar is.

Zoals ik eerder al heb aangegeven mag de grootste vooruitgang binnen de oncologie verwacht mag worden van personalized medicine. In andere woorden: het slimmer omgaan met de mogelijkheden die we al hebben, in plaats van de ontwikkeling van weer een nieuwe klasse geneesmiddelen. In welke mate deze wens parallel loopt met de wensen van de farmaceutische industrie valt nog te bezien.

Dankwoord

En dan: Het dankwoord! Ik hoop dat overduidelijk mag zijn, dat ik hier vandaag alleen maar kan staan dankzij de enorme inzet van heel veel mensen. Het zijn er zelfs zoveel, dat ik nooit iedereen kan benoemen in de tijd die nog resteert.

Omdat een aantal mensen onmisbaar is geweest in mijn vorming tot internist-oncoloog en klinisch farmacoloog zou ik toch een paar mensen specifiek willen bedanken, zonder anderen daarmee tekort te willen doen.

Professor Jaap Verweij is een zeer cruciale persoon geweest op alle belangrijke momenten in mijn carrière; een soort wetenschappelijke vader. Eerst als hoofd van de vakgroep Translationele Farmacologie, daarna als promotor, toen als opleider en afdelingshoofd en inmiddels als decaan! Dat je een duidelijke visie hebt bleek al in 2001, toen je me tijdens een diner in Miami haarfijn uitlegde wat je plannen met me waren, het komende decennium. Ik had toen nooit kunnen vermoeden dat het bijna letterlijk zo zou gaan zoals je toen al voorspelde. Jaap, dank voor al het vertrouwen die je in elke fase van mijn ontwikkeling tot onderzoeker en clinicus in me hebt gehad.

Dr. Alex Sparreboom. Alex, jij bent degene geweest die me het lab heeft binnen-gehaald. Jouw enthousiasme voor het vak, je intelligentie, en het feit dat je meer originele ideeën hebt dan Willie Wortel, zijn zo enorm stimulerend geweest dat ik je daar altijd dankbaar voor zal blijven. Ook na je vertrek uit Rotterdam in 2002 werken we nog altijd intensief samen om allerlei translationele projecten uit te kunnen werken. Het is inmiddels traditie geworden dat je bij al mijn promovendi helemaal vanuit de VS over komt vliegen om te opponeren in promotie-commissies, en ook nu vind ik het geweldig dat je, samen met Sharyn, weer bent gekomen!

Ook mijn opleiders in de interne geneeskunde, oncologie en klinische farmacologie hebben een zeer belangrijke rol gespeeld in mijn vorming. Dr. Albert Grootendorst, Dr. Arie Berghout, Prof. Huib Pols, Prof. Jan van Saase, Prof. Gerrit Stoter, en Prof. Jan Schellens. Allemaal hebben jullie in mij geloofd en ben ik dankbaar voor wat ik van jullie heb kunnen leren.

Een speciale plek in dit dankwoord verdienen ook zeker mijn collega-stafleden. We zijn een zeer gemêleerd gezelschap, maar het klopt helemaal. Allemaal hebben we onze eigen plek en werken als een hecht team samen. Dankzij jullie heb ik de tijd en de mogelijkheden onderzoek te doen; in de meeste gevallen ook met jullie samen. Met Prof. Stefan Sleijfer als nieuw afdelingshoofd heb ik er alle vertrouwen in dat we een succesvolle afdeling blijven, waar onderzoek, onderwijs en academische zorg hoog in het vaandel zullen blijven staan.

Misschien wel het allerleukste aan mijn baan vind ik het aansturen van het lab en het begeleiden van promovendi en studenten. Zij zijn de ware motoren achter het onderzoek; zij doen de klusjes waar ik geen trek meer in heb, geen tijd meer voor heb, of die ik simpelweg helemaal niet kan! Met twee linkerhanden een pipet vasthouden,

laat staan bedienen, valt tenslotte niet mee... Deze mensen zijn ook degenen om mee te brainstormen, om nieuwe ideeën mee op te doen, leuke en soms gewaagde initiatieven uit te denken en uiteindelijk mogelijk te maken. Elk OIO-overleg is weer een feest! Dus veel dank aan Peter, Inge, Mei, Ton, Patricia, Herman en Xander achter de labtafel. En Anne-Joy, Lisette, Astrid, Evelien, Jacqueline, Annemieke, Roelof en Sander (voornamelijk) achter de computer. Floris, Jessica en Karel zijn inmiddels al volleurde doctors.

In het bijzonder wil ik nog Dr. Walter Loos bedanken voor zijn jarenlange inzet voor alles in het lab. Na twintig jaar trouwe dienst heeft hij ons vorig jaar verlaten voor een nieuwe uitdaging, maar drukt zeker een belangrijke stempel op onze prestaties. En last, but not least, wil ik Dr. Erik Wiemer bedanken voor zijn tomeloze inzet voor onze groep. Ook in de jaren dat ik nog opgeleid werd zorgde jij al dat het lab in de juiste banen geleid werd. Je bent echt mijn rechterhand gebleken en ik hoop nog jaren samen met jou de sectie te mogen leiden.

Zoals genoemd is onderzoek alleen mogelijk wanneer hiervoor voldoende geld beschikbaar is. Dankzij subsidies van KWF kanker bestrijding, Fonds Nuts-Ohra, ZonMw, Stichting Coolsingel, diverse particuliere geldverstrekkers en het Erasmus Trustfonds, voor het mogelijk maken van deze leerstoel, kunnen we nuttig werk verrichten.

Zonder een stabiel thuisfront zou er niets uit mijn vingers komen. Gelukkig heb ik een hele fijne familie en schoonfamilie, op wie ik altijd kan terugvallen wanneer dat nodig is. Hoewel hij dat niet snel zal noemen, weet ik dat mijn vader zo trots als een pauw is. En dat mag ook; zonder mijn ouders had ik nooit kunnen studeren en bereiken wat ik nu bereikt heb. Mijn moeder heeft dit helaas niet meer mee mogen maken. Zij is overleden aan de ellendige ziekte die vandaag centraal staat, en maakt me elke dag opnieuw duidelijk waar ik dit ook al weer voor doe. Heel bijzonder vind ik het dat ik waarschijnlijk een van de weinige hoogleraren zal zijn die kan zeggen dat zijn grootmoeder zijn oratie nog heeft bijgewoond! Het maakt deze dag extra speciaal.

Als laatste wil ik Danielle bedanken. Jij bent de liefde van mijn leven en moeder van onze twee prachtige zonen Tim en Sander. Julie drie maken me intens gelukkig. Afgelopen jaar hebben we gezien hoe de stabiliteit ineens weg kan vallen, met de plotselinge ziekte van Sander. Gelukkig gaat het inmiddels al weer stukken beter met hem en verwacht ik dat hij er helemaal bovenop zal komen. Blijkbaar denkt Sander daar zelf net zo over, want zoals figuur 9 illustreert heeft hij al toekomstplannen om zijn vader te zijner tijd op te gaan volgen...

Ik heb gezegd!



Figuur 9: Foto van Sander (augustus 2013)

Referenties

- ¹ Stearns et al, J Natl Cancer Inst 95 (23): 1758-64, 2003.
- ² Kehrer et al, J Clin Oncol 20 (14): 3122-9, 2002.
- ³ Mathijssen et al, J Natl Cancer Inst 94 (16): 1247-9, 2002.
- ⁴ Van der Bol et al, J Clin Oncol 25 (19): 2719-26, 2007.
- ⁵ De Graan et al, Clin Cancer Res 18 (16): 4425-32, 2012.
- ⁶ Koch et al, J Clin Oncol 27 (8): 1191-6, 2009.
- ⁷ Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen 2012.
- ⁸ Binkhorst et al, Breast Cancer Res Treat 139 (3): 923-9, 2013.
- ⁹ Van Leeuwen et al, Br J Cancer 108 (5): 1071-8, 2013.
- ¹⁰ Tascilar et al, Oncologist 11 (7): 732-41, 2006.
- ¹¹ Van der Veldt et al, Clin Cancer Res 17 (3): 620-9, 2011.
- ¹² De Graan et al, Clin Cancer Res 19 (18): 5210-7, 2013.
- ¹³ Mathijssen et al, J Natl Cancer Inst 96 (21): 1585-92, 2004.
- ¹⁴ Van der Bol et al, Clin Cancer Res 16 (2): 736-42, 2010.
- ¹⁵ Sprowl et al, Clin Pharmacol Ther: 94 (5): 585-92, 2013.
- ¹⁶ Sprowl et al, J Clin Oncol 31 (27): 3442-3, 2013.
- ¹⁷ Rathenau Instituut: www.rathenau.nl (augustus 2013).

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6214-6

