

PERCEPTIES EN MYTHES

J. Verweij

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR

019600 0025 0377

Red. Euk 1999:001

PERCEPTIES EN MYTHES

J. Verweij

PERCEPTIES EN MYTHES

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Experimentele Chemotherapie aan de Faculteit der
Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit
te Rotterdam vanwege de Stichting Daniel den Hoed Kliniek Rotterdam
op 15 januari 1999.

door

J. Verweij

INLEIDING

Mijnheer de Rector, Dames en Heren

Tijdens mijn opleiding tot internist werd ik in 1980 voor het eerst uitgebreid geconfronteerd met een uitbehandelde kankerpatiënte. Alles wat ik haar kon bieden was een gewillig oor om haar verhaal en haar zorgen aan te horen. Het is dit contact geweest dat mij deed besluiten verder in de interne oncologie te specialiseren, zonder dat ik me daarbij bewust was welke verstrekkende gevolgen dit besluit zou hebben. Het feit dat deze patiënte geen behandeling meer te bieden was toonde mij de toenmalige beperkingen van ons kunnen. Er is sindsdien, en in zijn algemeenheid in de afgelopen decennia, veel bereikt, maar als keerzijde van de slogan "40% geneest" moeten we in ook 1999 nog steeds vaststellen dat 60% van onze patiënten *niet* geneest, en dit is in vrijwel alle gevallen een gevolg van het ontstaan van uitzaaiingen elders in het lichaam. Terecht stelt de niet-medicus Daniel Ofman in zijn boek "Bezieling en kwaliteit in organisaties" dan ook dat het zeer de vraag is of met een mechanistisch oorzaak-gevolg denken, waarbij ziekte wordt beschouwd als een verschijnsel waarbij een onderdeel van het lichaam defect is, en opsporing, vervanging en/of herstel van het defecte onderdeel leidt tot genezing, ziektes als kanker kunnen worden opgelost. Voor de meerderheid van onze patiënten is kanker geen ziekte van een onderdeel, maar een ziekte van het gehele lichaam, en dit vraagt om een ander soort oplossing, en een andere soort van denken. Genezing zal voor hen slechts bereikt worden als wij een effectieve vorm van behandeling van het gehele lichaam vinden. Hoewel heden ten dagen chemotherapie voor ongeveer 10-20% van alle patiënten reeds bijdraagt aan genezing, is er dus duidelijk een dringende noodzaak om door te gaan met het ontwikkelen van nieuwe *systemische* medicatie, en de bestaande te verfijnen.

Graag wil ik thans een aantal aspecten van het hierbij betrokken onderzoek toelichten, en van de gelegenheid gebruik maken om een aantal percepties en mythes de revue te laten passeren. Ik wil daarbij beginnen met een aantal aspecten betreffende thans bij de behandeling van kanker in gebruik zijnde geneesmiddelen, en dan met name cytostatica.

reden waarom in de praktijk deze medicijnen veelal in willekeurige volgorde worden gegeven. De mogelijkheid kan niet worden uitgesloten daarmee het meest optimale effect gemist is. Een voorbeeld van een dergelijke gebrek aan gegevens betreft de veel toegepaste combinatie van cyclofosfamide, methotrexaat en 5-Fluorouracil, afgekort als CMF, bij de behandeling van borstkanker. In een reeks onderzoeken bij ratten heeft de groep van professor de Bruijn uit Leuven aangetoond dat er een legio aan farmacokinetische interacties is tussen alle drie de gebruikte medicijnen (fig.2) [2-5].

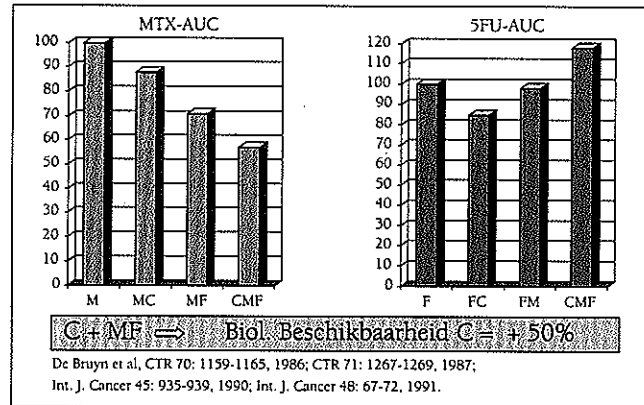


fig. 2 Interacties bij CMF

trexaat en 5-FU de biologische beschikbaarheid van via de mond toegediend cyclofosfamide met 50%. Dit alles is bij patiënten nimmer uitgezocht. Anderen vonden in celkweek onderzoek dat het antitumor effect van 5-fluorouracil meer dan verdubbeld kon worden als de methotrexaat tenminste een uur voor de 5-FU gegeven werd [6], terwijl het geven van de methotrexaat na de 5-FU het effect van de 5-FU zelfs gedeeltelijk teniet deed. De voorspellende waarde van dergelijke model studies is beperkt, en uit klinisch onderzoek bij de behandeling van darmkanker is de laatst genoemde interactie nooit gebleken. Voor borstkanker is dit echter niet goed onderzocht en met het laboratorium gegeven zal dus vooralsnog rekening moeten worden gehouden bij de keuze van de volgorde van toediening van de medicamenten. De resultaten mogen in de kliniek niet zonder goed onderzoek terzijde worden gelegd. Op grond van bovenstaande zou de volgorde MFC in deze

Zo verlagen 5-fluorouracil (5-FU) en cyclofosfamide de blootstelling aan methotrexaat met 12-43%, verhogen methotrexaat en cyclofosfamide tezamen de blootstelling aan 5-FU met 18%, en verhogen metho-

combinatie chemotherapie wellicht te prefereren zijn als hebbende de minste potentieel negatieve interacties. De vele interacties maken ons ook duidelijk dat het ontwikkelen van combinatie chemotherapie schema's wetenschappelijk onderbouwd moet geschieden. Het als alchemisten in een grote pot stoppen van diverse cytostatica in de hoop dat daaruit een nieuwe bruisende combinatie zal verrijzen is wat dat betreft een onjuiste, maar soms nog toegepaste weg.

In het huidige tijdperk van autorisatie zal in toenemende mate een beroep worden gedaan op verpleegkundigen voor het toedienen van cytostatica, en zullen cytostatica steeds vaker als een snel lopend infuus en niet als bolus injectie worden toegediend. Het is dus zaak om ons bewust te zijn van potentiële interacties, om goede interactie studies te doen met alle toegepaste combinaties, en er voor te zorgen dat de toedienings-instructies bij toepassing van een combinatie ook duidelijk aangeven in welke volgorde de medicatie moet worden toegediend.

Dosis-Individualisatie

Het is al lange tijd gebruikelijk in de medisch oncologie om doseringen af te stemmen op de individuele patiënt [7]. Hiervoor worden twee belangrijke redenen aangevoerd. Allereerst is bekend dat individuele patiënten een grote mate van variatie kennen in hun vermogen om medicijnen te metaboliseren en/of te elimineren, anderzijds is de therapeutische breedte van de cytostatica beperkt en liggen effectieve en toxische doses zeer dicht bij elkaar. Een kleine vermindering van de dosis omwille van bijwerkingen leidt al gauw tot een grote vermindering van de effectiviteit. Tot op de dag van vandaag gebruiken wij voor de individualisatie van doseringen het lichaamsoppervlak en geven wij de dosis in milligram of gram per vierkante meter lichaamsoppervlak. De vraag is echter of het gebruik van lichaamsoppervlak bij de berekening van doseringen van cytostatica wel juist is, en ik zou zelfs willen stellen dat hiermee een schijnprecisie wordt verkregen. Mg/m^2 is een begrip met een onterecht aureool [8]. Wat ook in de vergetelheid is geraakt dat lichaams-oppervlak in de oncologie is ingevoerd door Freireich en medewerkers [9] als een methode waarmee doseringen bij proefdieren konden worden geëxtrapoleerd naar de menselijke situatie. Hun doel was enkel om zo een veilige

start-dosis voor vroeg klinisch onderzoek vast te stellen. Zonder verder bewijs van superioriteit werd echter vervolgens lichaams-oppervlak ingevoerd in de wijze van doseren en vrijwel niemand heeft er daarna nog bij stil gestaan of dit wel juist was. Weer was een mythe geboren. Het lichaamsoppervlak, waarvan verondersteld werd dat het direct gecorreleerd met de mate van stofwisseling, het bloedvolume en de glomerulaire filtratie, wordt niet gemeten maar geschat met een in 1916 door DuBois en Dubois ontwikkelde formule [10]. Dat reeds in 1970 bleek dat met deze formule al een 15% schattingsfout wordt gemaakt [11] is klaarblijkelijk aan de medisch oncologische gemeenschap voorbijgegaan en heeft in ieder geval niet geleid tot een aanpassing van ons handelen. Als de dosis eenmaal is berekend wordt deze vaak afgerond omdat anders de oplossing van medicijn(en) in de oplosvloeistof te complex wordt. Daarmee introduceren we wederom een foutenbron. Als we bijvoorbeeld uitkomen op een berekende dosis van 1080 mg cyclofosfamide, zullen vele medisch oncologen geneigd zijn dit af te ronden op 1000 mg, zich niet bewust zijnd van het feit dat ze daarmee een vermindering in lichaamsoppervlak van 1,8 naar 1,66 toepassen en bijvoorbeeld een vrouw van 73 kg en 165 cm lengte, kunstmatig 13 kilogram laten afvallen! Een afronding met 8% leidt dus tot een kunstmatige verandering in lichaamsoppervlak met 21%. Tot slot moet ook bij het uiteindelijk oplossen van de medicatie volgens apothekers rekening gehouden worden met een fouten marge van 10%, doordat medicijn in de ampul en in de injectiespuit achter blijft. Deze laatste foutenmarge is moeilijk te vermijden maar de eerste twee genoemde wel. Als deze theoretische bespiegeling juist is zouden we verwachten dat bij een ogenschijnlijk zelfde dosering deze feiten alleen al toch zullen leiden tot een verschil tussen individuen in blootstelling aan het medicijn, hetgeen we nu juist proberen te vermijden. Daarbij komen dan nog de individuele verschillen in metabolisme en excretie. Laten we eens kijken naar een aantal recente studies.

Voor de moderne cytostatica gemcitabine en taxotere is inmiddels bekend dat inderdaad de mate van gemeten blootstelling goed overeen kwam met de dosering berekend op basis van lichaamsoppervlak. Van alle andere in gebruik zijnde cyto-

statica is inmiddels duidelijk dat dit niet het geval is.

In een onderzoek in ons eigen ziekenhuis vonden wij dat met een dosis cisplatin berekend per lichaamsoppervlak een 4-voudig verschil optrad in de bereikte blootstelling tussen individuele patiënten [12]. Daar waar de grootste en de kleinste patiënt maximaal 75% onderling verschillen in lichaamsoppervlak, is het verschil in expositie dus al 400%. Met andere woorden de dosis berekend per vierkante meter lichaamsoppervlak bleek slecht te voorspellen voor de bereikte expositie. Deze expositie zelf bleek wel goed overeen te komen met de binding van cisplatin aan DNA in witte bloedcellen, een maat die verondersteld wordt overeen te komen met antitumor werking. In een onderzoek met het cytostaticum epirubicine maten Dobbs en Twelves [13] de bereikte expositie. Opnieuw bleek deze matig gecorreleerd aan de dosis per lichaamsoppervlak. Het bleek dat de expositie vrijwel hetzelfde zou zijn geweest als een absolute dosis, niet berekend per lichaamsoppervlak, zou zijn gegeven. In dit onderzoek bleek de dosis in het geheel niet, maar bereikte expositie juist wel, statistisch significant gecorreleerd aan leucocytopenie, een van de belangrijke bijwerkingen van dit medicijn. Gurney en medewerkers [14] draaiden de zaak om en gaven al hun patiënten een vaste dosis van 150 mg epirubicine, ongeacht lichaamsoppervlak. Daarna correleerden zij de verkregen farmacokinetische gegevens aan zaken als lichaamsoppervlak en gewicht. Het bleek opnieuw dat expositie voorspellend was voor de bijwerkingen, maar in het geheel niet gerelateerd was aan lichaamsoppervlak. Deze 3 studies pleiten dus alle tegen het gebruik van doseringen berekend per lichaamsoppervlak. Ook een recent europees onderzoek met de nieuwe topoisomerase I remmer lurtotecan bevestigd deze bevindingen [15].

De genoemde medicijnen werden alle via een infuus in de aders toegediend. Verreweg de meeste cytostatica worden op deze wijze toegediend. Daar staat tegenover dat patiënten om begrijpelijke redenen sterk de voorkeur geven aan het gebruik van oraal toegediende medicijnen (fig 3) [16].

Mits de arts de orale toediening gelijkwaardig acht aan de intraveneuze, geeft 90% van de patiënten de voorkeur aan orale toediening, 9% aan intraveneuze toediening en 1% heeft geen voorkeur.

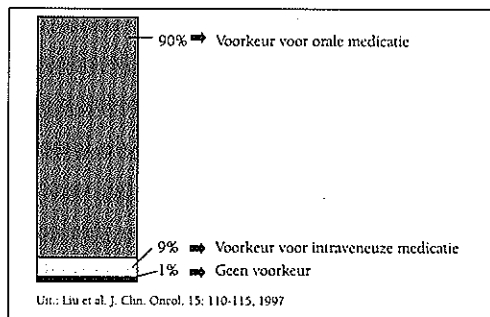


fig. 3 De voorkeur van patiënten t.a.v. medicijn toediening*

Desondanks blijven medisch oncologen vast houden aan het adagium van intraveneuze medicatie, zelfs als beide toedieningswegen mogelijk en gelijkwaardig zijn. Hun argumentatie daarvoor is dat met direct toedienen van het medicijn in de bloedbaan de bereikte expositie beter voorspeld kan worden. Dit is in veel gevallen een onjuiste veronderstelling. Als voorbeeld wil ik een onderzoek aanhalen dat in ons ziekenhuis is verricht met het nieuwe cytostaticum 9-AC. Hierbij bleek dat bij orale toediening de interpatiënt variatie 60% [17], en dit is identiek aan de 57% interpatiënt variatie van hetzelfde medicijn toegediend via de aders. De oncologische mythe, dat intraveneuze medicatie omwille van de biologische beschikbaarheid de voorkeur verdient boven orale, moet naar mijn mening ter discussie worden gesteld. Gezien de voorkeur van patiënten [16] zou veel meer aandacht moeten worden besteed aan het ontwikkelen van antikanker middelen die via de mond kunnen worden toegediend [18]. Het is zelfs te verwachten, dat met de introductie van de nieuwste middelen die een geheel nieuw werkingsmechanisme hebben, de orale toedieningsweg de voorkeur zal krijgen.

Het moge U duidelijk zijn dat het doseren per vierkante meter lichaamsoppervlak slechts schijnprecisie geeft. We zullen andere wegen van dosisindividualisatie moeten zien te vinden en vooralsnog zouden we dosering in absolute doses in ere moeten herstellen aangezien dit een potentiële foutenbron in de dosering uitschakelt. Voor cisplatin en carboplatin is al bekend dat een farmacokinetisch geleide dosisindividualisatie mogelijk is en wellicht vormt dit een weg om op voort te gaan. Hoewel medische oncologie mijns inziens nu reeds een van de meest geprotocolleerde en kritisch zelfregulerende vormen van geneeskunde is, zal een nog betere bekendheid met en begrip van de farmacologische aspecten van de medicatie waar wij mee omgaan slechts leiden tot een verdere optimalisatie van onze behandeling met de thans beschikbare medicamenten. Ik zou er om die reden

dan ook voor willen pleiten om onderwijs in de farmacologie van cytostatica een meer integraal onderdeel te maken van de opleiding tot internist-oncoloog.

VROEG KLINISCH ONDERZOEK

Ik zou U thans mee willen nemen naar het onderzoek dat betrekking heeft op de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen kanker. Gezien de reeds eerder door mij aangehaalde hiaten in onze strijd tegen kanker en het feit dat voor veel patiënten kanker een ziekte is van het gehele lichaam, is de ontwikkeling van nieuwe medicijnen van het allergrootste belang. Dat niet alleen, het is ook van belang om de daad-

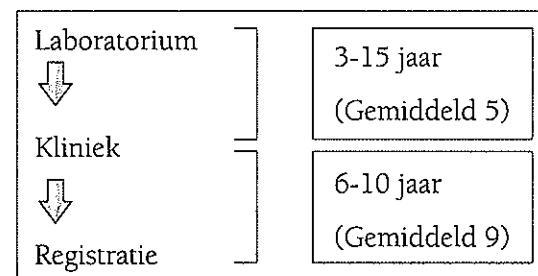


fig. 4 Ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen kanker

werkelijk nuttige medicijnen zo snel mogelijk voor patiënten beschikbaar te maken. Tot nu toe was de gemiddelde duur van medicijn ontwikkeling 14 jaar (fig 4).

Het is duidelijk dat het van het grootste belang is deze

periode te verkorten. Medicijn ontwikkeling kent door de bank genomen zeven fasen. Allereerst 3 laboratorium fasen:

- 1 Screening, waarbij nagegaan wordt of nieuwe chemische structuren een mogelijk effect tegen kanker cellen hebben. Indien dat het geval is volgt
- 2 Formulering, waarbij nagegaan wordt of de structuur op een zodanige wijze te bereiden is (b.v. als infuus of als tablet) dat deze aan een levend wezen is toe te dienen
- 3 Vervolgens volgt de toxicologie, een onderzoek naar bijwerkingen bij proefdieren, dat helaas nog onontbeerlijk is.

Na deze fase zou de stap naar de mens gemaakt kunnen worden en volgen 4 klinische fasen:

- 4 Fase 1 onderzoek: In het klassieke model is dit onderzoek waarbij gezocht wordt naar de hoogst mogelijke dosering die nog veilig te geven is aan mensen.

- 5 Fase 2 onderzoek zoekt naar aanwijzingen voor antikanker werking
- 6 Fase 3 onderzoek vergelijkt de nieuwe behandeling met de huidige standaard-behandeling en
- 7 Fase 4 is die standaard.

Zoals gesteld is het zaak de duur van deze onderzoeks-fasen zoveel als maar enigszins mogelijk te bekorten, zonder de veiligheid in het geding te laten komen. In de laboratorium fase van medicijn ontwikkeling is wel tijd winst te boeken maar de mogelijkheden zijn beperkt. Vrij veel tijd wordt gestoken in onderzoek naar bijwerkingen bij proefdieren. Helaas is dergelijk onderzoek door het ontbreken van alternatieven nog onontbeerlijk, anderzijds blijkt steeds weer dat deze onderzoeken toch ook een beperkte voorspellende waarde hebben voor de bevindingen bij de mens. Uit de ervaringen van de Europese Organisatie voor Kanker Onderzoek (EORTC) in samenwerking met de Engelse Cancer Research Campaign (CRC) is gebleken dat wel volstaan kan worden met een ingekrompen programma. Daar, waar in het verleden nog gebruikt moest worden gemaakt van apen en honden naast knaagdieren, blijkt thans dat met alleen knaagdieren eenzelfde veiligheid voor de patiënt kan worden gewaarborgd (fig 5).

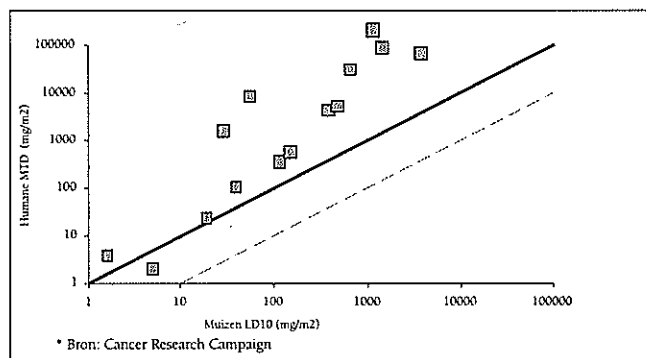


fig. 5 Relatie tussen muizen LD10 en MTD bij mensen

MTD bij mensen redelijk overeen te komen met een vergelijkbare maat bij muizen, in die gevallen waarbij de gevoeligheid voor bijwerkingen tussen muizen en ratten overeen kwamen. Onderzoek bij honden is alleen van toegevoegde waarde bij de

Hoewel qua soort bijwerkingen de bevindingen bij dieren steeds matig tot slecht voorspellend waren voor de bevindingen bij mensen, bleek de maximaal haalbare (tolerabele) dosis of

ontwikkeling van medicijnen waarvoor muis en rat een duidelijk verschillende gevoeligheid tonen. Met behulp van deze ervaring kan de ontwikkeling van geneesmiddelen mogelijk 1-2 jaar worden verkort. De European Medicine Evaluation Agency (EMA) waar centraal voor de Europese Unie nieuwe geneesmiddelen kunnen worden geregistreerd, overweegt momenteel een algoritme dat gebaseerd is op deze ervaring over te nemen in haar aanbevelingen.

Ook uit antitumor effect onderzoek bij diermodellen blijkt steeds weer dat deze slechts beperkte voorspellende waarde hebben voor de situatie bij de mens. Veel van deze onderzoeken kunnen mijns inziens weggelaten worden, al is een beperkt onderzoek wel noodzakelijk.

Uit dit alles blijkt onder andere dat wat we al zo lang weten, namelijk dat de mens geen grote muis is. Veel van de kennis die voor patiënten van belang zal zijn, zal ook bij patiënten moeten worden opgedaan. In het klinisch onderzoek valt ook nogal wat tijdswinst te boeken om uiteindelijk de goede middelen sneller algemeen beschikbaar te maken.

Helaas is veelal de waardering voor klinisch onderzoek beperkt t.o.v. de waardering voor basaal onderzoek, en dit geldt in versterkte mate voor het zogenaamde voegklinische onderzoek met betrekking tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Zo besteden in Europa alleen de engelse kanker fondsen een aanzienlijk deel van hun gelden aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen kanker. Geen van de andere kankerbestrijdingfondsen doet dit. Ook een prijzenswaardige instelling als de Nederlands Kanker Bestrijding wendt minder dan 1% van de beschikbare gelden aan voor dit doel. Ondanks de bij sommigen bestaande onjuiste perceptie dat vroeg klinisch onderzoek onethisch, oninteressant en weinig belangrijk is, speelt dit soort onderzoek in de bestaande praktijk nu al een cruciale rol, een rol die in de toekomst alleen maar toe zal nemen. Bagatelliseren van het vroeg klinische onderzoek is mijns inziens onterecht en getuigt niet van kennis van zaken, en onvoldoende inzicht leidt al gauw tot foutieve beslissingen met grote consequenties. Professor von Hoff heeft dit voor medicijnontwikkeling schematisch aangegeven en de term "Farmacopoptosis", of geprogrammeerde medicijndood, geïntroduceerd (fig 6).

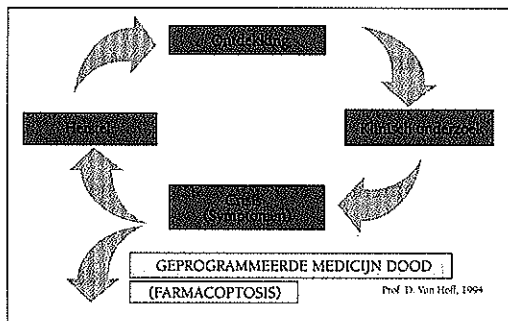


fig. 6 Farmacopoptosis

Momenteel is cisplatin het meest gebruikte cytostaticum! Het meer recent geïntroduceerde taxol dreigde in 1983 een zelfde weg te gaan op grond van ernstige overgevoeligheds-reacties. Ik wil met deze voorbeelden slechts het grote belang van goed uitgevoerd vroeg klinisch onderzoek benadrukken. Dat dit onderzoek hand in hand moet gaan met laboratorium onderzoek blijkt wellicht uit het voorbeeld van de camptothecines. Zij werden reeds honderden jaren geleden in China gebruikt in de natuurlijke geneeswijzen, als extracten van de bladeren van de camptotheca acuminate boom. In 1958 ontdekten Monroe en Wall dat deze extracten tumorcellen konden doden en in de jaren daaropvolgend werd in ieder geval duidelijk dat er sprake was van een herstelbare remming van de vorming van DNA en RNA zonder dat het precieze mechanisme hiervan duidelijk werd. In 1969 begonnen de eerste klinische onderzoeken die uitmondten in zeer ernstige en onvoorspelbare bijwerkingen. Ondanks het feit dat ook gunstige effecten op tumoren werden gezien werd de ontwikkeling gestaakt. Achteraf een typisch voorbeeld van farmacopoptosis (fig 7).

Middel	Reden farmacopoptosis
Cisplatin	Nierschade
Taxol	Overgevoeligheid
Camptothecines	Blaasschade

fig. 7 Voorbeelden van farmacopoptosis

Een goed voorbeeld van farmacopoptosis vormt cisplatin dat in het begin van de zeventiger jaren door cynici werd afgedankt omwille van ernstige bijwerkingen op de nier, maar vervolgens in 1973 van een wisse ondergang werd gered door de introductie van de hyperhydratie.

Naar later bleek waren de problemen een gevolg van de gebruikte formulering. Tot midden tachtiger jaren bleef het stil. Toen werd ontdekt dat het enzym topoisomerase I, dat een cruciale rol speelt in de aanmaak

van DNA, het enige aangrijpingspunt van camptothecine binnen de cel was. In die tijd werden ook analoga van camptothecine gemaakt die beter oplosbaar en daardoor beter hanteerbaar waren. De ontwikkeling werd hervat en kwam door een nauwe samenwerking tussen laboratorium deskundigen en artsen in een stroomversnelling terecht, die het mogelijk maakte dat de medicijnen irinotecan en toptecan in zeer snel tempo onderzocht konden worden en respectievelijk binnen 10 en 6 jaar geregistreerd konden worden en daarmee beschikbaar kwamen voor algemeen gebruik. Deze ontwikkeling illustreert dus enerzijds de mogelijke traagheid van het systeem en de potentieel foutieve beslissingen die kunnen worden genomen, en anderzijds het belang van een goede samenwerking.

Dit hand in hand gaan van laboratorium en klinisch onderzoek zal in de toekomst alleen maar meer noodzakelijk worden, nu via moleculair biologisch onderzoek een groot aantal potentiële nieuwe aangrijpingspunten voor nieuwe medicijnen in en buiten de kankercel worden ontdekt. De eerder aangehaalde beperkte voorspellende waarde van onze modellen legt daarbij ook een steeds grotere druk op het vroeg klinisch onderzoek. De nieuwe aangrijpingspunten bijvoorbeeld in de signaaltransductie, de stromafactoren en vaatnieuwvorming of angiogenese geven een mogelijkheid om cellen in hun groei te belemmeren maar zullen niet leiden tot een daadwerkelijk kleiner worden van tumoren. De tumor wordt als het ware in slaap gesust. Nieuwe eindpunten in fase 1 en 2 onderzoeken zullen dus gedefinieerd moeten worden. De belangrijkste vraag van klassieke fase 2 studies, nl. of de behandeling een bestaande tumor kleiner zal maken, zal dus niet meer gesteld kunnen worden en het is dan ook de verwachting dat voor dit soort nieuwe medicijnen het fase 2 onderzoek geheel zal verdwijnen. Ten einde het risico op een nutteloze ontwikkeling met daarin uitgebreide en dure fase 3 onderzoeken zoveel mogelijk te beperken, zal reeds in fase 1 onderzoeken ook gezocht moeten worden naar vroege indicaties van effecten op de tumorgroei. Er zal dus gezocht moeten worden naar zogenaamde surrogaat markers. Het belang van de fase 1 studie in de medicijn ontwikkeling zal mede hierdoor dus inderdaad veel groter worden. Indien er in de ontwikkeling van de genoemde nieuwe antikanker medicijnen puur naar het effect van het middel alleen wordt gezocht, zal na een fase 1 studie direct een

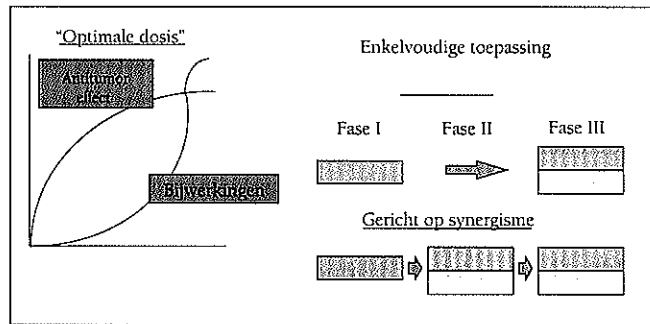


fig. 8 Studie-opzet voor het onderzoek met nieuwe medicijnen tegen kanker

cytostatica na te streven, zoals dat gesuggereerd wordt uit de studies in modellen met hun reeds diverse malen aangegeven beperkte voorspellende waarde, zullen fase 2 studies een rol kunnen spelen mits zij gerandomiseerd van opzet zullen zijn.

Fase 1 studies zelf zijn de laatste jaren ook onderwerp van discussie geweest daar waar het de stappen in het ophogen van de dosis betrof. Tot eind tachtiger jaren werd louter gebruik gemaakt van de zogenaamde Fibonacci methode. Fibonacci was een middeleeuwse wiskundige die zich ongetwijfeld nooit bewust is geweest dat zijn mathematische reeks eeuwen later gebruikt zou worden bij het bestuderen van antikanker medicatie. De methode bleek echter erg tijdrovend. Begin jaren negentig kwam na een impuls van het National Cancer Institute [19] de methode van farmacokinetisch geleide dosisophoging (in het engels afgekort als PGDE) in zwang. Deze methode maakte een versnelling in de procedure mogelijk maar was wel afhankelijk van farmacokinetische lineariteit. Enkele jaren geleden deed de statistiek haar intrede in het fase 1 onderzoek en werd de continuous reassessment methode ontwikkeld. Deze methode maakt gebruik van de gegevens uit dier onderzoek en de gegevens verkregen bij eerdere patiënten die het medicijn kregen toegediend, waarbij ervaren onderzoekers na iedere patiënt een nieuwe inschatting doen van de volgens hen bereikbare hoogste dosis. Met behulp van een wiskundig model berekent vervolgens de statisticus de volgende te geven dosis. Deze methode had als grote voordeel dat veel minder patiënten aan de studie behoefden deel te nemen om tot een conclusie te komen, maar als nadeel dat zij zeer omslachtig was en geen tijd won. Sinds kort worden al deze methodes als een mengelmoes

fase 3 studie moeten volgen (fig 8).

Alleen als beoogt wordt het potentiële synergistische effect tussen deze nieuwe middelen en de meer klassieke vormen van

gecombineerd, waarbij het er op neer komt dat besluiten worden genomen op grond van de gegevens verkregen bij de toediening van de medicatie aan proefdieren, eerdere patiënten, de farmacokinetiek bij die patiënten en de ervaring van de onderzoeker.

ROL VAN DE MEDIA EN DE PERCEPTIE VAN DE PATIËNT

Nieuwe medicatie biedt vaak nieuwe hoop, maar wij zullen uiterst zorgvuldig om moeten gaan met de verstrekking van informatie over deze medicatie aan onze patiënten. Hoewel hoop doet leven en sterkend kan werken, veroorzaakt te vroegtijdige informatie een verkeerde perceptie en daardoor frustratie en versterkt het uiteindelijk de wanhoop. De moderne patiënt verkrijgt, zoals collega de Vries in haar inaugurele rede al aanstipte, veel informatie via het internet. De rol van de media in de informatie verstrekking moeten wij dan ook niet onderschatten. Het valt daarom te betreuren dat de media niet wat meer terughoudend zijn in hun berichtgeving, soms daarin gesterkt door de toon van informatie verstrekking van onderzoekers. Een goed voorbeeld kan worden gevonden in de berichtgeving in mei 1998 over de toepassing van de angiogenese remmers angiostat en endostatin, waarin onvoldoende werd aangegeven dat de genezing met de gebruikte combinatie betrekking had op een onderzoek bij muizen en niet bij mensen. Na dit soort berichten staan de telefoons in de academische ziekenhuizen en de kanker centra veelal roodgloeiend, en de verwachtingen onder de niet deskundigen onder u zullen ook hooggespannen zijn bij een dergelijke vorm van berichtgeving. Het ging hier dus om proeven bij muizen. Weliswaar met nieuwe en interessante medicatie, maar ook met ouderwetse medicatie bleken muizen met kanker soms te genezen en patiënten in het geheel niet. De voorspellende waarde van dit soort onderzoek is, ik heb het al vele malen gezegd, beperkt. Laten we er nu echter eens van uitgaan dat de voorspellende waarde groot is. Dan nog zitten we met het volgende dilemma. Beide middelen zijn nog in het stadium van onderzoek. Zelfs als dit onderzoek snel verloopt zal het nog een aantal jaren duren voor een van deze middelen geregistreerd is voor gebruik. Wettelijke regels verbieden het doen van

onderzoek bij patiënten met twee niet geregistreerde medicijnen. Angiostatin met endostatin combineren bij patiënten is dus pas mogelijk als een van beide geregistreerd is. Daarna zal het onderzoek naar de combinatie nog een aantal jaren duren. Een simpele optel som brengt ons dus tot de conclusie dat het nog tenminste tien jaar zal duren voor gegevens van deze combinatie bij de mens bekend zullen zijn. De krantenkoppen boden anno 1998 dus valse hoop, en hebben patiënten geen profijt gebracht maar feitelijk slechts benadeelt. Een meer zorgvuldig gewogen berichtgeving ware mijns inziens te prefereren geweest.

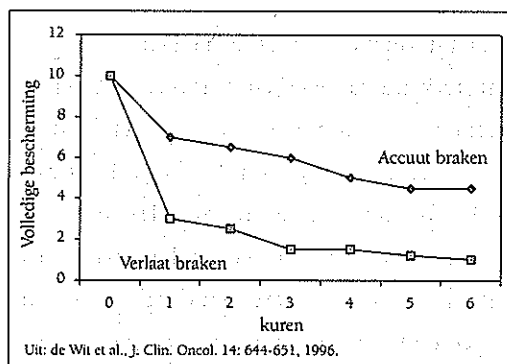


fig. 9 Verlies van effectiviteit van 5HT3 antagonisten

beter dan de tot dan toe gebruikte, iets wat tot op de dag van vandaag nog steeds gesteld kan worden. Helaas bleek het aanvankelijk gunstige effect van deze medicijnen niet bij alle patiënten behouden te kunnen worden (fig. 9) [20].

Toch was het optimisme bij medisch personeel over het bereikte resultaat groot, maar hoe patiënten de veronderstelde verbetering ervoeren was niet bekend. In een

1983	1999
1 Braken	Misselijkheid
2 Misselijkheid	Haaruitval
3 Haaruitval	Braken
4 Gedachte om naar het ziekenhuis te moeten	Voortdurende moeheid
5 Duur van behandeling in het ziekenhuis	Geprikt moeten worden
6 Geprikt moeten worden	Obstipatie (-)
7 Kortademigheid	Gedachte om naar het ziekenhuis te moeten
8 Voortdurende moeheid	Invloed op gezin of partner
9 Slaapproblemen	Depressiviteit
10 Invloed op gezin of partner	Angst

* Uit: de Boer- Dennert et al., BJC 76: 1055-1061, 1997

fig. 10 De tien meest vervelende bijwerkingen van chemotherapie*

Ik ben mijn rede begonnen met te constateren dat er veel bereikt is maar ook nog veel te verbeteren valt. Zo werden in 1991, mede na onderzoek verricht in ons ziekenhuis, de zogenaamde 5HT3 antagonisten, nieuwe middelen tegen door chemotherapie veroorzaakt braken, geïntro-

gevoerd. Deze middelen bleken veel beter dan de tot dan toe gebruikte, iets wat tot op de dag van vandaag nog steeds gesteld kan worden. Helaas bleek het aanvankelijk gunstige effect van deze medicijnen niet bij alle patiënten behouden te kunnen worden (fig. 9) [20]. Toch was het optimisme bij medisch personeel over het bereikte resultaat groot, maar hoe patiënten de veronderstelde verbetering ervoeren was niet bekend. In een onderzoek bij onze patiënten [21] bleek helaas dat nog steeds misselijkheid en braken hoog scoorden in de lijst van door de patiënt als ergst beoordeelde bijwerkingen van chemotherapie (fig 10).

Ten opzichte van een vergelijkbaar onderzoek gepubliceerd in 1983, dus voor de invoering van de 5HT3 anta-gonisten, was er dus weinig veranderd. Dit is waarschijnlijk een gevolg van het feit dat patiënten, zodra zij een keer braken, ook al is dit pas in de laatste chemotherapiekuur van een cyclus, deze bijwerking meteen als heel erg vervelend beoordelen en die herinnering ook lang met zich mee blijven dragen. Hoewel medisch gezien de introductie van deze middelen nog steeds als een belangrijke stap voorwaarts beoordeelt mag worden, moeten wij als medici de betrekkelijkheid daarvan voor de perceptie van de patiënt, om wie het uiteindelijk allemaal te doen is, voor ogen blijven houden.

KOSTEN VAN GENEESMIDDELEN

In de huidige tijd is een discussie over de kosten van nieuwe geneesmiddelen bijna onvermijdelijk. Het moeilijke is echter dat wij als medici maar een heel klein gedeelte van het kostenspectrum kunnen overzien, nl. de kosten per ampul of tablet. Telkens weer laait de discussie over kosten op. Laat ik vooropstellen dat ik mijzelf geen expert acht op dit terrein maar ik vind het wel van belang U enige gegevens aan te reiken om de discussie wat meer in balans te brengen. Ik ben er namelijk van overtuigd dat deze discussie macro-economisch moet zijn en niet micro-economisch.

Hoewel de besluitvorming in de prijsstelling van geneesmiddelen geen zaak van medici is, moge wel duidelijk zijn dat overheidsmaatregelen zoals bv. vastgelegd in de richtlijnen voor de zogenaamde Good Clinical Practice hebben geleid tot een enorme toename van de noodzakelijke inzet van personeel en dus tot een grote stijging van de te maken kosten bij de ontwikkeling van medicatie. Dit mag niet worden onderschat, en verwacht mag dan ook worden dat zonder uitzondering alle nieuwe medicijnen per eenheid duurder zullen zijn dan de oude medicijnen.

Aan de andere kant moeten we kosten van geneesmiddelen op diverse manieren wegen en in perspectief trachten te plaatsen. Het totale geneesmiddelen budget in Nederland bedroeg in 1997 4.232.033.000 gulden, waarvan 240.174.000 gulden (5,7%) werd uitgegeven aan kanker, de ziekte die thans tweede is in het veroorzaken van sterfte. Binnen de ziekenhuizen werd 564.207.000 gulden (13%) aan medicijnen besteed waarvan 82.362.000 aan medicijnen tegen kanker (14,6% van

totaal de totale uitgave aan medicijnen binnen de ziekenhuizen). Buiten de ziekenhuizen werd 157.182.000 besteed aan medicijnen tegen kanker, met andere woorden 65,7% van het totaal aan kosten van medicijnen tegen kanker. Voor de totale kosten in de gezondheidszorg zijn medicijn kosten feitelijk een druppel op een gloeiende plaat. Ze variëren van 5-6% van de totale kosten van kanker zorg [22,23], met uitschieters naar 19-36% bij de adjuvante behandeling van borstkanker [24]. Als we puur naar de medicijn kosten kijken is het interessant, zoals Prof. De Mulder deed in zijn inaugurele rede 2 jaar geleden, om het bedrag van 50 miljoen gulden dat de Nederlandse overheid aan de verruiming van medicatie budget ter beschikking heeft gesteld voor het gebruik van taxanen die slechts klinisch worden toegepast en daardoor binnen de controleerbare ziekenhuisbudgetten vallen, welk bedrag door een zeer overwogen beleid in de oncologie niet eens blijkt te worden opgemaakt, te vergelijken met de 500 miljoen gulden die wordt uitgegeven aan een grotendeels onnodig gebruik van maagzuur remmers, die

Algemeen		NLG	Kanker-zorg	NLG
Hoge bloeddruk	(ACE)	165.000	Diagnostiek MOO	4.800.000
	(lis-diureticum)	47.000	Gebruik CEA	13.200.000
Verlagen cholesterol	man	100.000	Chemotherapie longkanker	40.000
	vrouw	1.800.000	Taxol eierstokkanker	40.000
			Taxotere borstkanker	16.000
Kranslagader omlegging		212.000	Tamoxifen borstkanker	1.600
Nierdialyse		106.000	Adjuv. Tamoxifen ER-	360.000
			Publiekscampagne tegen roken	2.800
Levertransplantatie		502.000		

* Uit: Johansen et al., NEJM 336: 332-336, 1997; Smith et al., JNCI 85: 1460-1474, 1993

fig. 11 Kosten per gewonnen levensjaar*

poliklinisch kunnen worden voorgeschreven en daardoor onder niet controleerbare budgetten vallen. Het systeem van medicatie budgettering in Nederland zal dus nodig herzien moeten worden. Beschouwen we de medicijn kosten wat breder en bekijken we vervolgens de kosten per gewonnen levensjaar dan wordt het plaatje nog anders. Uit een opinie onderzoek in de Verenigde Staten kwam naar voren dat de Amerikaanse burger een bedrag van 50.000- 100.000 dollar (ruwweg 100.000- 200.000 gulden) per gewonnen levensjaar acceptabel acht als last voor de maatschappij. Gegevens voor Nederland zijn naar mijn weten niet beschikbaar. Bekijken we dan dergelijke kosten voor andere behandelingen dan die van kanker, dan blijken geheel geaccepteerde en veel toegepaste behandelingen die niet meer bediscussieerd worden veel hogere bedragen te kosten (fig 11).

Met uitschieters naar 82.600 dollar per gewonnen levensjaar bij het gebruik van ACE remmers in de behandeling van hoge bloeddruk, via 106.000 dollar voor kransslagader omleggingen, tot 900.000 dollar bij het gebruik van de cholesterol verlagere bij vrouwen met een verhoogd cholesterol gehalte [25]. Voor de oncologie ziet u de bedragen ook in figuur 11 [26]. Het gebruik van taxol bij de behandeling van eierstok kanker, waarover jaren gedebatteerd moest worden valt qua kosten dus ruim binnen de marges die het publiek acceptabel acht [27]. Zeer goedkoop is feitelijk een publiekscampagne tegen roken. Interessant is in dat kader dat de Europese Unie in 1997 80 miljoen gulden uitgaf aan de ondersteuning van kankeronderzoek, 2 miljoen gulden aan een publiekscampagne tegen roken, en 2200 miljoen gulden aan subsidie aan de tabaksindustrie. Macro-economisch zijn er kennelijk betere redenen om bij te dragen aan de instandhouding van een gebruik dat als geen ander ten grondslag ligt aan het ontstaan van kanker, dan bij te dragen aan het onderzoek ter verbetering van de behandeling van de kanker die roken veroorzaakt. De Nederlandse schatkist ontving in 1995 3.973 miljoen gulden aan tabaksaccijnzen terwijl in Nederland roken zo'n 3000 doden door kanker per jaar veroorzaakt. Als in Nederland slechts 2% van de inkomsten uit tabaksaccijnzen zou worden aangewend voor kankeronderzoek, zou dat de beschikbare gelden voor dit soort onderzoek vrijwel verdubbelen. Kennelijk stelt de overheid andere prioriteiten.

De boodschap die ik voor U heb blijft echter dat wij medicijn prijzen in een veel breder perspectief zullen moeten bezien. We zullen als artsen door moeten gaan met het aandragen van de wetenschappelijk gefundeerde argumenten voor het nut en de indicatie van een behandeling en zullen het stellen van de grenzen van het acceptabele over moeten laten aan de maatschappij. Zolang die grenzen nog niet zijn aangegeven moeten medisch oncologen hun zorgvuldige beleid zoals dat al jaren wordt geformuleerd voortzetten en medicatie blijven toepassen daar waar men dat verantwoord acht, zonder de kosten van de medicatie een overwegende rol te laten spelen.

VECHTEN TEGEN ONVERMIJDELIJKE

Dames en heren

De medische oncologie, is een jong vakgebied dat zich haar positie heeft moeten verwerven door te bewijzen wat ze waard is. Een terechte eis. Ik zou hier ten laatste male willen aangeven dat er in de afgelopen decennia heel erg veel bereikt is. Ik heb in mijn rede zeker niet het tegendeel willen aangeven en heb U slechts een spiegel willen voorhouden om aan te geven dat er nog méér bereikt moet worden. Soms bekruipt ons daarbij het gevoel dat wij vechten tegen het onomkeerbare. Je tracht een ziekte te bestrijden die voor nog veel patiënten ongeneeslijk is en wordt vaak met de eindigheid van het leven geconfronteerd. Komt er dan een nieuw medicijn op de markt dat een verbetering van de mogelijkheden biedt, dan moet je vervolgens strijden voor het vergoed krijgen van die medicatie. In deze strijd is het embleem dat de medische stand sinds 1956 kent een wel erg symbolische. Dit embleem laat de Elaphe longissima zien, of Esculaapslang, een slang, die zich daadwerkelijk om een stok kan winden, en daarmee iets kan dat geen andere slang kan. Iets bijna onmogelijks, zoals dat soms ook van de oncoloog wordt verwacht. Het woord esculaap komt van Asklepios, de Griekse god van de geneeskunde, wiens naam door Romeinen werd omgedoopt tot Aesculapius. De mythologie vermeldt dat Asklepios patiënten kon genezen terwijl zij sliepen en doden tot leven kon wekken. Hij bezat dus de boven natuurlijke kracht waarvan wij soms een klein gedeelte zouden willen bezitten. Wij moeten ons steeds bewust zijn van het feit dat er in de afgelopen decennia veel bereikt is en ons zeker niet laten ontmoedigen dat daarbij definitieve genezing van de ziekte kanker nog niet voor alle patiënten in het verschiet ligt. Een nihilistische houding moet ons vreemd zijn en wij moeten ons onderzoek voortzetten gedachtig de woorden van Dylan Thomas:

Do not go gentle into that good night.

Rage, rage against the dying of the light.

Stel je teweer tegen het ogenschijnlijk onvermijdelijke.

DANKWOORD

Aan het eind van mijn betoog acht ik het belangrijk om even stil te staan bij een aantal personen en instellingen die in aanzienlijke mate hebben bijgedragen aan het tot stand komen van deze leerstoel en mijn vorming.

Het spreekt voor zich dat zonder de besturen van de Stichting Daniel den Hoed Kliniek, de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Erasmus Universiteit, de Decaan, en de leden van de Structuur- en Benoemingscommissie, de instelling van deze leerstoel niet mogelijk geweest was en ik dank hen voor het in mij gestelde vertrouwen.

Zonder iemand verder tekort te willen doen wil ik daarnaast toch enkele namen noemen.

Allereerst mijn opleider in de interne oncologie, **Professor Bob Pinedo**. Nog dagelijks meen ik profijt te hebben van de manier van denken die hij me heeft bijgebracht. Het niet altijd de bestaande stramienenvolgen, maar juist zoeken naar andere mogelijkheden, is mijns inziens niet alleen van belang bij het doen van wetenschappelijk onderzoek, maar ook voor de optimale zorg van onze patiënten. Het hoofd van de afdeling Interne Oncologie, **Professor Gerrit Stoter**. Gerrit, je hebt mij in de afgelopen jaren alle vrijheid gegeven om de dingen te ontwikkelen waar ik in geloofde. Je visie, je strategisch inzicht, en de kunst die je als geen ander verstaat om hoofd- en bijzaken te onderscheiden, zijn voor mij van groot belang geweest. Zonder overdrijving meen ik te mogen stellen dat onze karakters volledig verschillend zijn en wellicht daardoor ervaar ik een complementair zijn in onze dagelijkse samenwerking. Ik hoop de we deze samenwerking nog lang zullen kunnen voort zetten.

Als wetenschappelijke publicaties kunnen gelden als een objectief meetbare maat voor kwaliteit meen ik dat het hele team trots mag zijn op hetgeen wij in de afgelopen jaren hebben bereikt. In **Andre Planting** en **Maria van der Burg** heb ik vanaf het prille begin collegae gehad die mij met raad en daad en kritische noot terzijde stonden en in hen wil ik ook alle anderen danken. Een wel heel bijzondere rol binnen dit team werd en wordt vervuld door **Maureen de Boer**, die als verpleegkundig-specialist en research verpleegkundige aan de wieg heeft gestaan

18. DeMario MD, Ratain MJ: Oral chemotherapy: Rational and future directions. *J. Clin. Oncol.* 16:2557-2567, 1998
19. Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA: Pharmacologically guided phase I clinical trials based upon preclinical drug development. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1321-1326, 1990
20. de Wit R, Schmitz PIM, Verweij J, de Boer-Dennert M, de Mulder PHM, Planting ASTh, van der Burg MEL, Stoter G: Analysis of cumulative probabilities shows that the efficacy of 5HT₃ antagonist prophylaxis is not maintained. *J.Clin. Oncol* 14:644-651, 1996
21. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PIM, Djontono J, van Beurden V, Stoter G, Verweij: Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT₃ antagonists. *Br.J.Cancer* 76:1055-1061, 1997
22. Brown ML: The national economic burden of cancer: An update. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1811-1814, 1990
23. Projections of National Health Care Expenditures. Washington DC, Congressional Budget Office, 1992
24. Freidlander ML, Tattersall MHN: Counting costs of cancer therapy. *Eur. J. Cancer* 18:11237-1241, 1982
25. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H: Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *NEJM* 336:332-336, 1997
26. Smith TJ, Hillner BE, Desch CE: Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: Rational allocation of resources based on decision analysis. *JNCI* 85:1460-1474, 1993
27. Covens A, Boucher S, Roche K, Macdonald M, Petit D, Jolain B, Souetre E, Riviere M: Is paclitaxel and cisplatin a cost-effective first-line therapy for advanced ovarian carcinoma? *Cancer* 77:2086-2091, 1996