

IN DEZE EDITIE:



04

Politiek in beweging voor moleculaire diagnostiek bij kanker
Interview met verschillende stakeholders



07

Onderzoekers ontzorgen met DORP
Interview met Agnes Jager



08

Megadatabase voor versnelling ontwikkeling AI binnen pathologie
Interview met Katrien Grünberg en Jeroen van der Laak



24

Klinisch onderzoek met gekweekte speekselklieren
Interview met Rob Coppes



30

Gepersonaliseerde behandeling endometriumcarcinoom dichterbij
Interview met Judith Kroep en Tjalling Bosse



34

Toename conditionele relatieve overleving bij folliculair lymfoom
Interview met Marie José Kersten en Avinash Dinmohamed

In Prinses Máxima Centrum zijn zorg en onderzoek volledig verweven

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Met de komst van het Prinses Máxima Centrum is alle kennis en expertise op het gebied van kinderoncologie in één centrum bij elkaar gebracht. De innovatiemogelijkheden zijn hierdoor exponentieel gegroeid, stelt bestuurder en kinderoncoloog prof. dr. Rob Pieters. Farmaceutische bedrijven en internationale expertcentra zien hierdoor veel meer mogelijkheden tot samenwerking, voegt chief scientific officer prof. dr. Lex Eggermont toe.

Het Prinses Máxima Centrum heeft in zijn strategiedocument voor 2020-2024, *Doelgericht en kansrijk*, voor zichzelf een stevige ambitie neergelegd: ieder kind met kanker genezen met optimale kwaliteit van leven. Wie kijkt naar de stand van zaken nu, begrijpt hoe groot precies die ambitie is. “Nu geneest 75 tot 80% van de kinderen met kanker”, zegt Rob Pieters. “We realiseren die 100% op dit moment dus nog niet en het hangt ook erg van het tumortype af hoe ver we daar nog vanaf zijn. Bij hodgkinlymfoom bijvoorbeeld zitten we er al heel dichtbij, maar bij de zeldzame hersenstamtumor het pons-glioom is het op dit moment nog 0%. Maar zelfs per tumortype is geen eenduidig antwoord mogelijk. Neem acute lymfatische leukemie. In totaal geneest 90% van de kinderen daarvan, maar per moleculair genetisch subtype varieert dit van 20% tot bijna 100%.” En de kwaliteit van leven? “Ook daar is geen eenduidig antwoord mogelijk”,

zegt Pieters. “Het is afhankelijk van waar de tumor zit, en van de zwaarte van de behandeling en hoe die wordt verdragen. Soms is die kwaliteit van leven erg goed, soms is die slecht. We hebben nog veel werk te verzetten.”

Juiste voorwaarden

Wat heeft het Prinses Máxima Centrum, met deze kennis in het achterhoofd, tot nu toe bereikt om zich een dergelijk hoog ambitieniveau te kunnen veroorloven? “Als je bijna drie jaar bestaat, kun je nog niets zeggen over de vijf- of tienjaarsoverleving van de kinderen”, zegt Pieters. “Wat we wel kunnen zeggen, is dat we met de concentratie van kennis en expertise in ons centrum de juiste voorwaarden hebben gecreëerd. Het feit dat we naast het Wilhelmina Kinder Ziekenhuis en het UMC Utrecht zitten en het Hubrecht Instituut om de hoek hebben, helpt natuurlijk ook. En voor protontherapie

Rob Pieters (foto: © Babet Hogervorst)



Lex Eggermont

hebben we goede samenwerking met het protonencentrum in Groningen.” Een praktisch voorbeeld van wat sinds de start al is bereikt, is dat het aantal complicaties van de operaties voor neuroblastoom en niertumoren fors is gedaald. Pieters: “Bij onze tumorboards zijn standaard niet alleen de behandelers betrokken, maar ook de onderzoekers en de mensen van het data-centrum, om een optimale afstemming tussen kliniek en wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken. De inzichten van de researchers leiden regelmatig tot aanpassingen in therapie, juist bij patiënten bij wie het echt moeilijk is. Door alle kennis en expertise op één plaats bij elkaar te brengen is bovendien onze positie op het gebied van kinderoncologie in Europees perspectief enorm versterkt. We zijn het grootste centrum in Europa op dit gebied, wat ons interessant maakt voor internationale samenwerking en voor de farmaceutische industrie. Dit komt onze patiënten ten goede en ook de ontwikkeling van betere behandelingen voor kinderen met kanker wereldwijd.”

Van zeven naar één

Lex Eggermont, hoogleraar Immunotherapie aan het UMC Utrecht en sinds 2019 aan het Prinses Máxima Centrum verbonden, noemt kritische massa en een goede researchinfrastructuur als

belangrijkste voorwaarden om de beschreven ambitie te kunnen realiseren. “Je creëert de juiste voorwaarden voor vooruitgang door de kennis en expertise die voorheen over zeven ziekenhuizen verdeeld was in één centrum bij elkaar te brengen”, zegt hij, “en door in dat centrum zoals Rob stelt te zorgen voor een sterke samenwerking tussen wetenschappelijk onderzoek en klinische praktijk. Neem bijvoorbeeld het feit dat we nu CAR-T-celtherapie beschikbaar hebben voor kinderen met B-cel acute lymfatische leukemie. Dit is bij 40% van deze kinderen een levensreddende therapie en we hebben al dertig kinderen hiermee kunnen behandelen. Als je de eerste twee jaar overleeft met CAR-T-cellen, overleef je, weten we. De winst is dus enorm. Dat was met zeven afzonderlijke centra nooit gelukt. Kanker bij kinderen is - gelukkig - zeldzaam, dus concentratie is een voorwaarde om tot voldoende patiëntaantallen te komen voor onderzoek en voor kwaliteitsverbetering in de behandeling. Ik heb het dus niet alleen over innovatie, maar ook over *access to innovation*, de voorwaarden creëren om innovatie mogelijk te maken en de behandelingen van morgen te ontwikkelen en nu al aan te bieden.”

Lees verder op pagina 2



VOORWOORD

Prof. dr. Ronald Zweemer,
gynaecoloog-oncoloog

UMC Utrecht

Voor u ligt het derde nummer van *Oncologie Up-to-date* van dit jaar. Voor het eerst dit jaar zien we in de ziekenhuizen een voorzichtige daling van het aantal opgenomen COVID-19-patiënten. Laten we hopen dat deze daling nu doorzet en dat onzekerheden van patiënten met kanker niet te lang meer zullen worden vergroot door de gevolgen van deze pandemie.

In dit nummer leest u over de werkwijze binnen het Prinses Máxima Centrum, waar de zorg voor kinderen met kanker volledig wordt verweven met het wetenschappelijk onderzoek. Lex Eggermont en Rob Pieters leggen het ambitieuze doel voor kinderen met kanker voor de nabije toekomst uit.

Ben Slotman is voorzitter van de Europese organisatie voor radiotherapie (ESTRO). Hij ziet het congreslandschap veranderen, en niet alleen door de COVID-19-beperkingen. Hij bezint zich op de ontwikkeling dat er meer rondom ziektebeelden dan vanuit vakspecialismen wordt georganiseerd. Emiel Rutgers geeft een impressie van een dergelijk congres dat al sinds 1978 multidisciplinair is georganiseerd, de St.Gallen Breast Cancer Conference 2021. Tatjana Seute pleit in de multidisciplinaire aanpak voor meer aandacht voor de individuele patiënt. Voor de patiënten met neuro-oncologische aandoeningen ziet zij daar als nieuw benoemd hoogleraar in het UMC Utrecht volop mogelijkheden.

Moleculaire diagnostiek bij kanker is een onderwerp dat frequent in dit tijdschrift aan bod komt. De stormachtige ontwikkelingen op dit gebied maken het noodzakelijk dat nieuwe technieken nu ook voor meer patiënten beschikbaar komen. In dit nummer deelt een breed panel van medici, politici en patiënten hun visie op de recentste ontwikkelingen.

Verder in dit nummer ook uitgebreid aandacht voor de chirurgisch oncologische zorg. Selectie van patiënten, onder meer door gebruik te maken van innovatieve beeldvorming, biedt volgens Hjalmar van Santvoort samen met een goede regionale samenwerking perspectief op een betere uitkomst voor patiënten met pancreascarcinoom. Richard van Hillegersberg deelt de resultaten van de LOGICA-studie, een randomisatie van open versus laparoscopische maag-resecties bij gevorderd maagcarcinoom.

Ten slotte is er een breed aanbod aan bijdragen over meer gepersonaliseerde behandelingen, onder andere op het gebied van radiotherapie bij longkanker en endometriumcarcinoom. Naast bijdragen over *cure* zijn er ook volop lezenswaardige artikelen over *care*. Kortom, voor lezers met verschillende belangstelling is er weer ruimschoots reden voor veel leesplezier.

Ronald Zweemer

Vervolg pagina 1

De concentratie binnen één centrum creëert zo zijn eigen opwaartse spiraal, stelt Eggermont. Pieters vult aan: “Het biedt behandelaars ook de gelegenheid om behandelingen vaker uit te voeren. Je wordt niet ergens beter in als je iets maar een paar keer per jaar doet.” Sterker nog, valt Eggermont hem bij, “voor sommige behandelingen ontwikkel je niet eens de kennis als je voor een bepaald kankertype maar een paar patiënten per jaar hebt.”

Organoïden

Door de concentratie van de kinderkankerzorg in één centrum zijn nu alle kinderen beschikbaar voor onderzoek. “De databank aan bipten die we nu opbouwen, stelt ons in staat veel gericht dan voorheen te bepalen of een behandeling effect zal hebben of dat resistentie zal optreden”, zegt Eggermont. “Wat je daar uit haalt aan kennis, kun je toepassen op ieder kind dat recht heeft op behandeling.”

Een andere recente stap is de ontwikkeling van organoïden. Eggermont: “Van nagenoeg elke tumor wordt een cellijn en een organoïd gekweekt. We richten verder bij iedere patiënt *sequencing* van de tumor, wat tot andere diagnoses en behandeling leidt dan zonder *sequencing* mogelijk is. We kunnen de heterogeniteit van cellen aantonen en weten precies waar welke cellen zitten en hoe ze met elkaar communiceren. Op termijn gaan we hiermee ook meer vormen van immunotherapie beschikbaar maken voor meer kinderen met kanker. Die vooruitgang boeken was eerder niet mogelijk.”

Meer geneesmiddelen-onderzoek

Eggermont zegde in 2020 toe het aantal geneesmiddelenonderzoeken te willen vertwee- of verdrievoudigen, met als speerpunten de behandeling van hersentumoren en leukemie, en immunotherapie. “We hebben op het gebied van fase 1- en 2-trials het grootste

onderzoeksprogramma van Europa”, zegt hij. “In het verleden was de farmaceutische industrie nooit geïnteresseerd in onderzoek bij kinderen. Maar dat is veranderd doordat de FDA en de EMA aan deze bedrijven de verplichting hebben gesteld om bij toelating van een middel op de markt het ook beschikbaar te stellen voor onderzoek bij kinderen. Daarvan genieten wij het voordeel, want wij zijn nu een interessante partij voor die bedrijven. Wij kunnen het initiatief nemen om hier stappen in te zetten en in internationale consortia samen te werken. Die internationalisering is nodig vanwege de zeldzaamheid van kanker bij kinderen. We kunnen samenwerken met de beste centra. Het KITZ Hopp-Kindertumorzentrum in Heidelberg, Duitsland, is een mooi voorbeeld, want dat is op het gebied van basaal onderzoek naar hersentumoren het beste centrum in de wereld. Maar zo zijn er meer, we zijn nu in staat een netwerk op te bouwen, ook voor andere tumorsoorten.”

Pieters stelt dat elk farmaceutisch bedrijf dat onderzoek bij kinderen wil naar geneesmiddelen in zijn portfolio, nu hij het Prinses Máxima Centrum uitkomt. “Voor de al genoemde CAR-T-celtherapie”, zegt hij, “maar ook voor bijvoorbeeld B-celspecifieke antilichaamtherapie. We krijgen steeds vaker de vraag: ‘We hebben iets in de pijplijn, hebben jullie interesse?’ En dan krijgen we volop de ruimte om een trial inhoudelijk mee vorm te geven. Dat geldt ook voor doelgerichte therapieën. We zijn onze apotheek nu aan het uitbreiden om veel meer geneesmiddelenonderzoek mogelijk te maken. Ook dat maakt ons weer interessanter voor de farmaceutische industrie. En dus beter voor onze patiënten” Eggermont vult aan: “Veel geneesmiddelen die we hier verstrekken, moeten individueel worden geprepareerd. Dat levert weer interessante nieuwe kennis op per leeftijdsgroep. Zeker omdat we natuurlijk kinderen in alle leeftijden tussen nul en achttien hebben. We komen heel veel te weten over dosering en toxiciteit bij al die leeftijdsgroepen.”

Een concreet voorbeeld van wat ge-

neesmiddelenonderzoek kan opleveren, betreft asparaginase. Pieters vertelt: “Dat middel is al vijftig jaar op de markt en heeft als doel leukemiecellen te doden. Pas recent hebben we via *therapeutic drug monitoring* ontdekt dat het bij sommige kinderen geïncitueerd wordt door antistoffen die een patiënt tegen dit middel kan maken. Nu vervangen we als dit optreedt dit middel door een nog wel werkzaam middel, met als gevolg een bewezen hogere genezingskans. Slechts één voorbeeld. Maar elk detail is een kind.”

Volop in ontwikkeling

Zoals Pieters eerder in het gesprek al aangaf, is het Prinses Máxima Centrum pas een kleine drie jaar actief. Heel veel kennis is dus nog in ontwikkeling, benadrukt hij. Onderzoek naar reductie van de intensiteit van de behandeling bijvoorbeeld, om het aantal bijwerkingen te beperken en dus de kwaliteit van leven van het kind verder te verbeteren, zonder de effectiviteit van de behandeling te verlagen. Of onderzoek naar de late effecten van kanker en behandeling. “De late-effectenpoli waarover we beschikken is in de eerste plaats van belang voor de patiënt zelf”, vertelt hij, “om late effecten als hartklachten of onvruchtbaarheid tijdig op te sporen en te kunnen behandelen. Maar de kennis die we hiermee opbouwen is ook in wetenschappelijk perspectief belangrijk, want de behandelingen van vandaag en morgen worden met deze kennis bijgesteld. Research en klinische zorg lopen hier dwars door elkaar, zoals op alle niveaus in dit centrum.”

In antwoord op de vraag hoe het Prinses Máxima Centrum erin slaagt topexperts te vinden en binden zegt Eggermont heel eerlijk: “Je moet er zelf één zijn. Daarnaast moet je vasthouden aan het principe te willen samenwerken met de besten. En je moet aardig zijn, elkaar de successen gunnen.” Pieters vult aan: “Mensen komen niet voor het geld, maar voor de kansen die ze hier hebben en de infrastructuur die vernieuwing mogelijk maakt. Onze missie spreekt tot de verbeelding van zowel zorgprofessionals als onderzoekers.”

COLOFON

Oncologie Up-to-date verschijnt zesmaal per jaar en wordt via controlled circulation kosteloos aangeboden aan medisch en verpleegkundig specialisten en arts-assistenten die bij de behandeling van kanker betrokken zijn, zoals anesthesisten, chirurgen, dermatologen, gastro-enterologen, gynaecologen, hematologen, internisten, kinderartsen, KNO-artsen, longartsen, pathologen, radiotherapeuten, urologen en ziekenhuisapothekers.

Oncologie Up-to-date is een medisch wetenschappelijk nieuwsblad. Het doel van het nieuwsblad is medisch en verpleegkundig specialisten, en geïnteresseerden op de hoogte te brengen van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van kankeronderzoek.

Oncologie Up-to-date is gedrukt op het natuurpapier BalancePure® Offset en is FSC-gecertificeerd, draagt het EU eco-label en is verouderingsbestendig volgens ISO 9706.

Redactieraad

- **Prof. dr. M. Verheij**, radiotherapeut-oncoloog, Nijmegen, voorzitter redactieraad
- **Dr. I. Desar**, internist-oncoloog, Nijmegen
- **Dr. P.H.M. Elkhuizen**, radiotherapeut-oncoloog, Amsterdam
- **Prof. dr. J. Fütterer**, interventieradioloog, Nijmegen
- **Prof. dr. L.F. de Geus-Oei**, nucleair geneeskundige, Leiden
- **Prof. dr. K. Grünberg**, patholoog, Nijmegen
- **Prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven**, internist-oncoloog
- **Dr. A. Jager**, internist-oncoloog, Rotterdam
- **R. Kalisvaart**, physician assistant, Amsterdam
- **Dr. M.C.J.C. Legdeur**, internist-hematoloog/oncoloog, Enschede
- **Prof. dr. V.E.P.P. Lemmens**, epidemioloog, Eindhoven
- **Prof. dr. A.A. van de Loosdrecht**, internist-hematoloog, Amsterdam

- **H.A.M. van Muilekom**, MANP, verpleegkundig specialist, Amsterdam
- **Prof. dr. M. van Noesel**, kinderoncoloog, Utrecht
- **Prof. dr. T.M. de Reijke**, uroloog, Amsterdam
- **Prof. dr. E.F. Smit**, longarts, Amsterdam
- **Prof. dr. V.M.C.W. Spaander**, MDL-arts, Rotterdam
- **Drs. T. Steenbruggen**, arts-onderzoeker, Amsterdam
- **Prof. dr. C.J.H. van de Velde**, oncologisch chirurg, Leiden
- **S. Verhage**, MANP, verpleegkundig specialist, Den Bosch
- **Prof. dr. R.P. Zweemer**, gynaecoloog-oncoloog, Utrecht

Aan dit nummer werkten mee:

A. Danen, M. Dooper, C. Foeken, R. Guijt, R. Heemskerk, F. van den Heuvel, B. Hogervorst, A. Jagt, J. van Kooten, P. Lagro, M. de Leeuw, M. Lobbezoo, NFP Photography, M. van Oosten, F. Paalman, C. Paus, M. Pulles, P. van Schayck, G. van Tol, D. de Veld, R. van der Voort, M. Witte, F. van Wijck

Advertenties

Uitgeverij Jaap
E-mail: willemssmit@uitgeverij-jaap.nl
Tel.: 06 - 34 49 29 23

Uitgever en redactie

Uitgeverij Jaap
Postbus 60334, 1320 AJ Almere
Website: www.oncologie.nu
E-mail: liasmit@uitgeverij-jaap.nl
Twitter: @OncUptodate
Tel.: 06 - 14 63 76 09

Abonnementen

Abonnementen voor Nederland en België: € 59,50 per jaar, exclusief 6% btw (van toepassing op bedrijven en medisch specialisten die niet in aanmerking komen voor kosteloze toezending).
Kosten losse nummers op aanvraag.

Copyright

© Uitgeverij Jaap, Almere.
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze

dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Aansprakelijkheid

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties.

Toezending en adreswijzigingen

Uw gegevens zijn afkomstig van IQVIA. Voor meer informatie of indien u er geen prijs op stelt in de toekomst mailingen van Uitgeverij Jaap te ontvangen, kunt u contact opnemen met IQVIA, Postbus 23595, 1100 EB Amsterdam Zuidoost, afdeling Data Maintenance, via nl.onekey@iqvia.com of via telefoonnummer 035 69 55 355. Het IQVIA's privacybeleid is te raadplegen via www.iqvia.com/about-us/privacy

Oplage: 5.000 ex.
Frequentie: zesmaal per jaar
ISSN-nummer: 1879-8829
Drukwerk: Wilco Boeken en Tijdschriften, Amersfoort

 Volg ons via twitter @OncUptodate

Nederlandse voorzitter wil Europese organisatie voor radiotherapie opener maken

DRS. RAYMON HEEMSKERK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Tot april 2022 is prof. dr. Ben Slotman, hoogleraar Radiotherapie aan het Amsterdam UMC, president van de European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Hij wil van de ESTRO een organisatie maken die meer open staat voor haar leden en voor nieuwe ideeën. De commissies en werkgroepen van de ESTRO vergaderen nu veel vaker en korter via videobellen. “Dat is een van de positieve uitvloeisels van de COVID-19-pandemie.”

Ben Slotman werd drie jaar geleden door de leden van de ESTRO verkozen tot president van de organisatie. Zijn tegenkandidaat was een vakgenoot uit Denemarken. “Ook een heel goede kandidaat”, aldus Slotman. Voor hij in april 2020 officieel werd benoemd tot president van de ESTRO, was hij al twee jaar president-elect en na zijn presidentschap zal hij nog twee jaar past-president zijn.

De ESTRO heeft ruim 7.000 leden, waarvan driekwart uit Europa komt. De drie belangrijke thema's waar ESTRO zich mee bezighoudt zijn onderzoek, bij- en nascholing, en beleid rond radiotherapie. De nieuwste wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van radiotherapie worden elk jaar gepresenteerd op het ESTRO-congres. Slotman constateert dat het congreslandschap langzaam verandert. “Vroeger hadden vakgebieden als medische oncologie, chirurgie en radiotherapie vooral eigen congressen. Tegenwoordig worden congressen steeds vaker rondom ziektebeelden georganiseerd, bijvoorbeeld een congres over long- of slokdarmtumoren. Naar zo'n congres komen dan alle specialisten die zich met die ziekte bezighouden. Het gevaar is dat de radiotherapie steeds meer versplinterd raakt over de tumorgroepen. Wij als ESTRO zetten ons in om de vakgenoten te verenigen. We proberen daarom ook altijd de beste abstracts en de beste sprekers te krijgen voor ons radiotherapiecongres.”

Netwerken missen

Vanwege de coronapandemie werd het ESTRO-congres 2020 twee keer uitgesteld. Uiteindelijk vond het in november 2020 geheel digitaal plaats. Het trok ongeveer de helft van het gebruikelijke aantal bezoekers, die 60% van het normale tarief betaalden. Zij zagen zowel voor- als nadelen in een volledig digitaal congres, bleek uit een enquête achteraf. Slotman: “80% van de bezoekers noemde het een voordeel dat

ze nu meer sessies konden bijwonen. Aan de andere kant gaf driekwart aan het netwerken te missen. Dat zijn vooral de mensen die al wat langer in het vak zitten. Helemaal digitaal zullen congressen daarom niet worden, maar misschien gaan we eraan toe dat iedereen eens in de twee of drie jaar een congres live bezoekt en in de andere jaren digitaal deelneemt.”

hadden afgelopen jaar voor de congresdeelnemers bij sommige sessies een aparte chatgroep gemaakt waarin de sprekers en de bezoekers laagdrempelig ideeën konden uitwisselen en vragen stellen. Dit was min of meer op initiatief van de sprekers, maar we willen dat dit jaar weer, en nog beter, gaan aanbieden. De online vorm van congressen biedt allerlei nieuwe mo-



Ben Slotman

Het online bezoeken van congressen is voor iedereen nu nog wennen, denkt Slotman. “Ik hoor van mensen dat ze hun agenda niet blokkeren, maar dat is wel aan te raden als je een congres echt wilt volgen. Anders schiet het erbij in.” Er zijn ook mensen die afspreken om gezamenlijk een congres te volgen. “Het kan prettig zijn om de onderwerpen samen te bespreken. We

gelijkheden.” Zo'n congres is natuurlijk heel belangrijk voor de inkomsten. Wanneer dat wegvalt, hebben we een financieel probleem”, zegt Slotman. Doordat er vorig jaar minder inkomsten binnenkwamen, heeft de organisatie flink moeten bezuinigen en is de omvang van de staf van het ESTRO-bureau bijna gehalveerd. Dat brengt hem op

het tweede aandachtsgebied van de ESTRO: onderwijs. “Met de opbrengsten van het congres financieren we bijvoorbeeld mede de cursussen die we het hele jaar door geven. Er is bijna elke week wel ergens in Europa een cursus van de ESTRO op het gebied van radiotherapie.”

Kwaliteitsverschillen

Het derde aandachtsgebied van de ESTRO is *health policy*, gezondheidsbeleid. “Er is op het gebied van radiotherapie een groot verschil tussen West- en Oost-Europa. Je kunt stellen dat de kwaliteit en beschikbaarheid

ESTRO doen, willen we meer bij de organisatie betrekken en kansen geven. We moeten voorkomen dat het een gesloten organisatie lijkt.”

Voorheen kwam het voltallige bestuur van de ESTRO ongeveer één keer per twee maanden bij elkaar in het hoofdkantoor in Brussel. “Dat waren bijeenkomsten van een hele dag. Door corona videobellen we nu veel vaker en dat bevalt goed. Je kunt als dagelijks bestuur wekelijks vergaderen en vaker het hele bestuur bij zaken betrekken. De meetings duren korter, maar omdat we elkaar vaker spreken wordt iedereen veel meer betrokken bij het beleid en bij beslissingen. Dat is wat mij be-

“Goede toegang tot radiotherapie in heel Europa is ons doel”

van radiotherapie in Nederland, België, Zwitserland en Scandinavië op hoog niveau staat. In Duitsland, Engeland, Frankrijk, Spanje, Italië en Oostenrijk is het niveau redelijk goed. In bijna alle andere landen is de beschikbaarheid van radiotherapie een heel stuk minder dan wat eigenlijk nodig is”, aldus Slotman. Hij denkt dat Nederland tot de beste landen van de wereld behoort op het gebied van radiotherapie. “Dat komt voor een belangrijk deel door de manier waarop wij het hier georganiseerd hebben. We hanteren strikte kwaliteitseisen. In veel andere Europese landen kan iedereen die dat wil de benodigde apparatuur aanschaffen en een radiotherapiecentrum openen. We hebben in Nederland voor elke tumorcategorie een landelijk platform waar over de beste aanpak gesproken wordt. Doordat we veel samenwerken, zijn er ook veel minder kwaliteitsverschillen tussen de verschillende centra.”

Positieve uitvloeisels

De ESTRO is een organisatie waarin artsen de meerderheid vormen, maar ook veel fysici, laboranten en biologen actief zijn. Iedereen moet binnen de organisatie tot zijn recht kunnen komen, vindt Slotman. Een van zijn wensen is dan ook om van de ESTRO een meer open organisatie te maken waar iedereen zich thuis voelt. “Ook mensen die nu nog niet zoveel met de

treft een van de positieve uitvloeisels van de COVID-19-pandemie, die ik zeker in stand wil houden. Misschien dat we na de pandemie weer één of twee keer per jaar bij elkaar komen, maar ik zie duidelijke voordelen in vaker en minder lang vergaderen, en dat kan het beste langs digitale weg.”

Kosteneffectiviteit

Slotman heeft goede hoop dat het ESTRO-congres dit jaar wel live door kan gaan. Dat staat gepland van vrijdag 27 augustus tot dinsdag 31 augustus in Madrid, Spanje. “We gaan het congres dit jaar sowieso ook digitaal aanbieden. Het thema is *Radiotherapy for all*. “Dat past binnen onze visie voor 2030 *Radiation oncology, optimal health for all together*. Goede toegang tot radiotherapie in heel Europa is ons doel. Dat hopen we voor elkaar te krijgen door onder andere nationale organisaties te steunen, studies te doen en modellen te ontwikkelen die de kosteneffectiviteit van radiotherapie in kaart brengen. Op die manier kunnen we de nationale organisaties tools geven om in hun land aandacht te vragen voor het belang van radiotherapie”, aldus Slotman. “Daarnaast voeren we campagnes richting Europese politici, het Europees Parlement en de Europese Commissie. Uiteindelijk moeten alle mensen in Europa die een behandeling met radiotherapie nodig hebben die ook kunnen krijgen.”

Politiek in beweging voor moleculaire diagnostiek bij kanker

DR. ROBERT VAN DER VOORT, MEDICAL WRITER

In de moleculaire diagnostiek bij kanker volgen nieuwe ontwikkelingen elkaar in hoog tempo op. Volgens velen zo snel dat dit om een nieuwe inrichting vraagt. Recentelijk werden binnen de politiek zelfs al stappen in die richting gezet. Voormalig Tweede Kamerlid Léonie Sazias (50PLUS), internist-oncoloog prof. dr. Emile Voest, patholoog dr. Kim Monkhorst (beiden Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam), adviseur dr. Ly Tran (Zorginstituut Nederland, Diemen), patholoog dr. Nils 't Hart, longarts dr. Jos Stigt (beiden Isala, Zwolle) en belangenbehartiger diagnostiek Carin Louis (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) delen hun visie op deze recente ontwikkelingen.



Emile Voest (foto: © André Jagt)

De afgelopen jaren is het aantal doelgerichte therapieën snel toegenomen. Emile Voest: “Tegelijkertijd valt op dat het aantal patiënten waarvoor deze therapieën geregistreerd zijn steeds kleiner wordt. Hierdoor wordt het in toenemende mate een uitdaging om voor elke patiëntengroep met een bepaalde genetische afwijking in hun tumor over een gevalideerde moleculaire test te beschikken. Daarnaast neemt de kans af om patiënten met een bepaalde genetische afwijking op te sporen, mede doordat er niet breed genoeg getest wordt. Je kunt dan niet de beste zorg leveren die we wel als ambitie zouden moeten hebben. Patiënten missen op deze manier kansen om in aanmerking te komen voor nieuwe, geregistreerde middelen. Tezamen zorgden al deze factoren ervoor dat velen in het veld én de politiek van mening zijn dat de moleculaire diagnostiek voor nu en in de toekomst anders ingericht moet worden. Van testjes voor een handvol genen naar uitgebreidere tests, zoals de grotere *next generation sequencing* (NGS)-panels of *whole genome sequencing* (WGS), is daarbij een belangrijke stap. Deze technieken leveren in één keer veel informatie op, waardoor je alle behandelopties beter in beeld hebt. Ook kun je beter inschatten welke patiën-

ten wel of niet op een behandeling zullen reageren. Daarnaast is er voor de uitgebreidere tests vaak minder weefsel nodig dan voor meerdere opeenvolgende tests tezamen en zijn de kosten de afgelopen jaren beduidend afgenomen. Waar WGS vijf à zes jaar geleden nog 10.000 euro per patiënt kostte, zijn deze kosten nu al gezakt tot ongeveer 2.500 euro.”

Initiatiefnota

Vanwege haar functie als Tweede Kamerlid én haar persoonlijke situatie kwam Léonie Sazias erachter dat uitgebreide moleculaire analyses lang niet altijd tot de standaarddiagnostiek behoren. “Omdat ik van mening ben dat deze analyses toegankelijk zouden moeten zijn voor alle patiënten met uitgezaaide kanker, vond ik het onbegrijpelijk dat dit niet het geval is. Ik ben toen met meerdere partijen in gesprek gegaan en heb op 4 februari 2020, samen met drs. Joba van den Berg (CDA) en drs. Hayke Veldman (VVD), bij de Tweede Kamer een initiatiefnota over de ‘urgentie invoering uitgebreid persoonlijk profiel’ ingediend.”¹ In die nota vragen Sazias, Van den Berg en Veldman de Kamer om twee voorstellen betreffende de moleculaire diagnostiek te steunen

en de regering om deze voorstellen uit te voeren. Het eerste voorstel betreft “het opstellen van een plan van aanpak door de minister om *best practices* sneller op te nemen in het nationale reguliere zorgaanbod”. Het tweede voorstel is om “een taskforce in het leven te roepen die zal onderzoeken wat er nodig is om zo spoedig mogelijk een uitgebreide DNA-test voor iedere patiënt met uitgezaaide kanker, voortgaand aan een behandelbeslissing, beschikbaar te maken. De taskforce brengt daarbij de aanwezige belemmeringen om te komen tot een dergelijke invoering in kaart en doet concrete aan-

Voest: “Velen in het veld én de politiek waren van mening dat de moleculaire diagnostiek voor nu en in de toekomst anders ingericht moet worden”

bevelingen voor oplossingen en gaat in op ethische vragen rond het afnemen van het DNA-materiaal, het onderzoek ervan, het beheer en de toegang tot de data en het materiaal. Tevens brengt zij de kosten en baten van invoering van de uitgebreide DNA-test in kaart en rapporteert zij haar bevindingen binnen een jaar aan de Minister”.

aangenomen.²⁻⁶ De moties betroffen verschillende aspecten van de moleculaire diagnostiek, waaronder de vergoeding van WGS, de verwerking en verstrekking van moleculaire gegevens, en het jaarlijks evalueren van de te vergoeden moleculaire diagnostiek.”

In parallel schreef de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorga-



Carin Louis

Sazias: “Naar aanleiding van de initiatiefnota werden op 25 februari 2021 door Corrie van Brenk MSc. (50PLUS), mr. Anne Kuik (CDA), Martin Wörsdörfer MSc. (VVD), drs. Wim-Jan Renkema (GroenLinks) en mijzelf vijf moties ingediend die allemaal unaniem werden

nismen (NFK) een reactie op de initiatiefnota waarin zij een aantal aandachtspunten binnen de moleculaire diagnostiek formuleerde en aangaf over de inrichting mee te willen denken.⁷ “Hoewel WGS binnen die aandachtspunten terecht een prominente positie innam, betreft onze huidige visie de moleculaire diagnostiek in bredere zin. Daarnaast hechten wij er waarde aan dat de regionale samenwerking beter georganiseerd wordt, innovaties sneller worden geïmplementeerd en patiënten overal in Nederland toegang hebben tot de best mogelijke en betaalbare diagnostiek. Het is goed om te zien dat hiervoor ook binnen de politiek een breed draagvlak is en er nu belangrijke stappen gezet worden”, aldus Carin Louis.

Advies

Mede op basis van de initiatiefnota van Sazias, Van den Berg en Veldman verzocht demissionair minister drs. Tamara van Ark (Medische Zorg en Sport) in september 2020 het Zorginstituut om de inrichting en uitvoering van de moleculaire diagnostiek bij kanker in Nederland te onderzoeken en daarover een advies uit te brengen. Ly Tran: “Omdat het Zorginstituut in 2019 signalen oppikte dat de moleculaire diagnostiek bij kanker niet optimaal georganiseerd zou zijn, waren we al vanaf dat jaar in gesprek met diverse partijen uit het veld. Naar aanleiding van het verzoek van de minister werd dit uitgebreid met gesprekken met gemandateerden van de betrokken beroepsverenigingen, NFK, de zorgverzekeraars en anderen. Doel van deze gesprekken was om mogelijke knelpunten te identificeren en op te lossen, en een lerend en duurzaam



Léonie Sazias (foto: © Geert van Tol)



Ly Tran (foto: © Marcel Witte)

systeem op te zetten dat breed gedragen wordt.”

Het advies is een plan van aanpak dat onder meer ingaat op de volgende vraagstukken:

- Welke moleculaire diagnostiek is nodig in welke fase van ziekte?
- Hoe kunnen nieuwe ontwikkelingen snel een plek krijgen wanneer deze bewezen effectief zijn?
- Hoe moet de moleculaire diagnostiek worden aangeboden om ervoor te zorgen dat deze toegankelijk is, voor de juiste patiënt, op het juiste moment?
- Hoe krijgen de bekostiging en vergoeding vorm?

Dit voorjaar presenteerde het Zorginstituut het advies aan demissionair minister Van Ark.⁸ De verwachting is dat er rond eind mei een beleidsreactie zal volgen en het advies openbaar wordt gemaakt. Tran: “Vervolgens zal de inrichting van de moleculaire diagnostiek in ‘tranche 2’ aan bod komen. Hiervan hebben belangrijke contouren al vorm gekregen.” Louis hoopt dat er naar aanleiding van het advies snel wordt doorgepakt, met strakke tijdlijnen die de snelheid in de implementatie waarborgen. “Waar mogelijk zal NFK bij die implementatie en uitvoering betrokken blijven en de stem van de patiënten laten horen.”

Uitgebreide analyses

Bij de totstandkoming van het advies betrof het Zorginstituut tal van experts uit diverse gremia. Deze experts adviseerden het Zorginstituut over verschillende facetten van de moleculaire diagnostiek, waaronder de plaatsbepaling en effectiviteit, toegankelijkheid en implementatie, en de bekostiging. Kim Monkhorst vertelt dat hij vanwege zijn eigen expertise het Zorginstituut adviseerde over de plaatsbepaling en effectiviteit van de moleculaire diagnostiek. “Hierbij ging het ten eerste om de vraag wát er getest moet worden en ten tweede om hóe er getest moet worden. Eigenlijk nog meer om hoe er niet getest moet worden. Zo hebben we de

ingezet. Zo vergroten de uitgebreidere analyses de kans dat patiënten deel kunnen nemen aan klinische studies”, aldus Monkhorst.

Vergoeding

Ongeveer tien jaar geleden startte het Antoni van Leeuwenhoek, samen met het Erasmus MC en het UMC Utrecht, uitgebreide DNA-analyses met WGS. Ondertussen is het aantal participerende centra gegroeid tot bijna vijftig. Bovendien heeft WGS zich in de WIDE-studie van het Antoni van Leeuwenhoek en de Hartwig Medical Foundation bewezen als een valide en waardevolle techniek voor de moleculaire diagnostiek bij patiënten met gemetastaseerde tumoren.⁹

Hoewel de reguliere moleculaire tests, inclusief de grotere NGS-panels, als een DBC-zorgproduct kunnen worden aangemerkt, is er voor WGS nog geen betaallabel.

Voest: “Het is dan ook goed nieuws dat de motie van de Tweede Kamerleden Van Brenk en Sazias over de vergoeding van WGS unaniem werd aangenomen.² Hopelijk wordt WGS snel een optie voor alle patiënten met gemetastaseerde tumoren. Daarnaast is het mooi dat er nu stappen worden gezet om een database op te zetten waarin

maire tumor, en patiënten die uitbehandeld zijn, maar nog wel een goede medische conditie hebben. Sazias: “Het is nu aan de zorgprofessionals en de patiënten om te bepalen welke patiëntengroepen, en in welke volgorde, voor WGS in aanmerking komen. Verder is mijns inziens de Hartwig Medical Foundation bij uitstek geschikt om de WGS-analyses uit te voeren. Deze stichting heeft al de expertise, de infrastructuur en een database met WGS-analyses van duizenden patiënten, waarvan ook andere zorgprofessionals gebruik kunnen maken.” Louis vertelt dat NFK van mening is dat WGS niet per se op één locatie moet worden uitgevoerd, maar wel dat de resultaten van die analyse centraal worden opgeslagen. Om die reden acht NFK inmenging van commerciële partijen op dat gebied niet direct wenselijk.

huizen en soms ook tussen degenen die de diagnostiek uitvoeren en de behandelaars. Terwijl de crux van goede en toegankelijke moleculaire diagnostiek juist zit in een optimale diagnostische keten van toegewijde professionals. Het gaat vooral goed waar behandelaars en diagnostici korte lijntjes met elkaar hebben. Helaas is dit niet overal het geval en dat verdient aandacht.”

Jos Stigt vult aan: “Daarnaast is het belangrijk dat de moleculaire diagnostische methode afgestemd wordt op iedere individuele patiënt en het beschikbare tumorweefsel. Natuurlijk moet je er daarbij naar streven om de predictieve markers die in de richtlijn worden genoemd te analyseren. In de praktijk blijkt de beste methode echter zeker niet altijd een uitgebreide analyse met een groot NGS-panel of WGS te zijn. Regelmatig is dit ook

Stigt: “Het is belangrijk dat de moleculaire diagnostische methode afgestemd wordt op iedere individuele patiënt en op het beschikbare tumorweefsel”

ze automatisch worden meegenomen. De uitgebreidere analyses hebben ook andere voordelen, zoals de diagnostische informatie die ze opleveren, de toekomstbestendigheid en het gemak om resultaten te kunnen vergelijken. Daarnaast zijn de kosten voor het gebruik van meerdere kleine panels zo hoog dat er net zo goed een breed panel inclusief markers voor niet-geregistreerde middelen kan worden

de resultaten van moleculaire analyses opgeslagen kunnen worden en we ook voor volgende generaties een waardevolle bron van genetische informatie hebben.”

In de aangenomen motie van Van Brenk en Sazias verzoeken zij de regering om WGS allereerst te vergoeden bij patiënten met de hoogste medische behoefte, waaronder patiënten met uitzaaiingen van een onbekende pri-



Kim Monkhorst (foto: © Antoni van Leeuwenhoek)

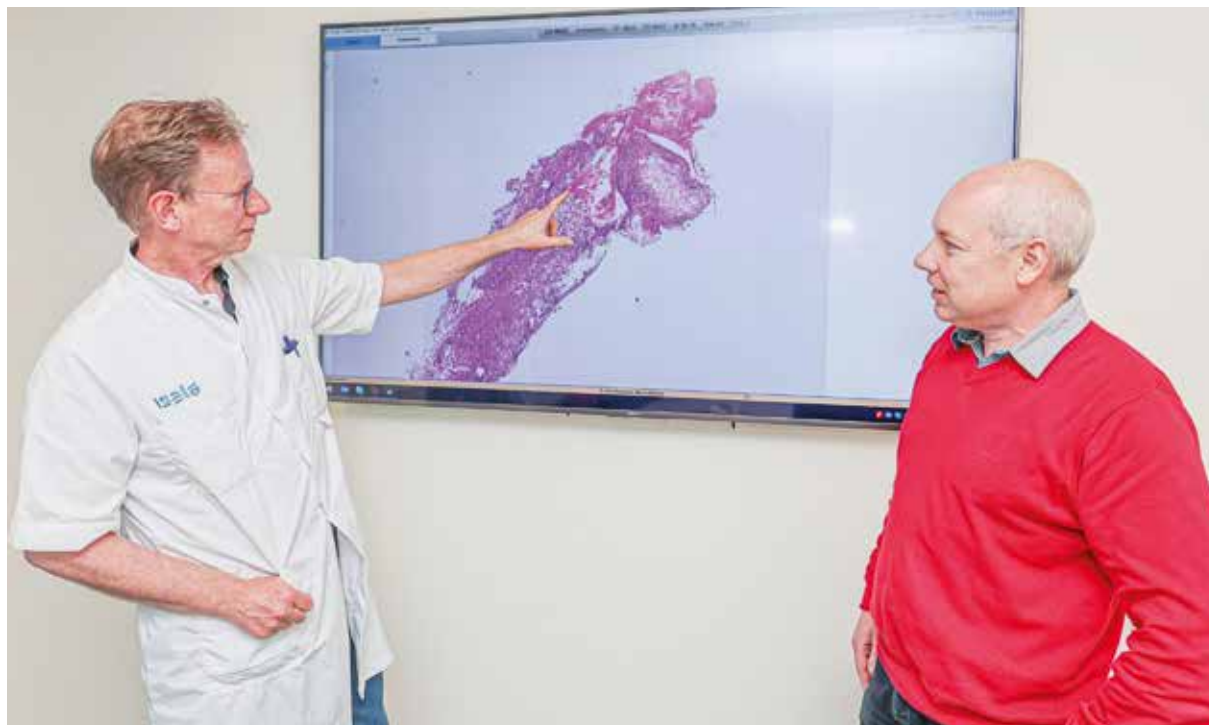
Personalized medicine

Patholoog Nils 't Hart vertelt dat sinds de karakterisering van afzonderlijke genetische afwijkingen als predictieve biomarkers bij kanker men steeds breder is gaan testen. “Dat is een goede ontwikkeling. Minder goed verloopt de communicatie en interactie binnen de moleculaire diagnostiek, met name tussen de centrale en perifere zieken-

niet mogelijk, omdat er onvoldoende of kwalitatief inferieur weefsel voorhanden is en de patiënt niet opnieuw gebiopteerd wil of kan worden. Er zijn tal van voorbeelden waarbij dan een beperkte moleculaire analyse succesvol was. Typische voorbeelden van *personalized medicine* in een perifeer ziekenhuis.”

Centralisatie

De laatste tijd gaan er in toenemende mate stemmen op, onder andere bij de zorgverzekeraars, dat het goed zou zijn om delen van de moleculaire diagnostiek bij kanker te centraliseren. De vraag is of dit door alle partijen als wenselijk wordt gezien. 't Hart reageert: “Veruit de meeste patiënten met kanker worden behandeld in perifere ziekenhuizen. In een groot deel van deze ziekenhuizen wordt ook de moleculaire diagnostiek lokaal verricht. Het risico is dan ook groot dat de betrokkenen aldaar gedemotiveerd raken en kennis en expertise verliezen als deze diagnostiek steeds verder gecentraliseerd zou worden. Ook zouden de interesse in innovatie en de, vaak nauwe, samenwerking tussen de behandelaars en diagnostici eronder lijden. Boven-



Nils 't Hart en Jos Stigt (foto: © Frans Paalman)

dien is het helemaal niet zo dat de kwaliteit van de moleculaire diagnostiek in perifere centra minder is dan in academische centra. In de pathologie laten rondzendingen en spiegelinformatie bijvoorbeeld zien dat de kwaliteit in de perifere ziekenhuizen over het algemeen juist heel goed is.¹⁰ Sowieso is de kwaliteit van de moleculaire diagnostiek in Nederland zeer hoog.” Volgens Stigt zouden de meeste centra eerder een voorstander zijn van regionalisatie dan van centralisatie van de diagnostiek. Een organisatie waarbij

een groot centrum de spil is in een regionaal netwerk van kleinere centra, zoals nu al vaak het geval is. “Mijns inziens komt deze organisatie de patiëntenzorg het meest ten goede en blijven ook de kleinere centra gemotiveerd en scherp.” ’t Hart vult aan: “In zo’n netwerk kunnen de kleinere centra ook prima de bekende markers analyseren en de grotere centra zich bezighouden met innovatie en de detectie van complexe genetische afwijkingen. De moleculaire analyse met WGS, bijvoorbeeld bij patiënten met progressieve ziekte,

zal voorlopig in de grotere centra moeten gebeuren, omdat daarvoor een kostbare infrastructuur nodig is.”

cieBOD

Volgens Monkhorst is de moleculaire diagnostiek bij kanker vrij heterogeen qua toepassing en uitvoering. Daarnaast volgen nieuwe ontwikkelingen elkaar zo snel op dat het een uitdaging is om in alle moleculaire laboratoria nieuwe wetenschappelijke inzichten en methoden snel, effectief en ge-

standaardiseerd te implementeren. Om deze situatie te verbeteren werkt een team van experts, waaronder Monkhorst, momenteel hard aan de oprichting van een Commissie Beoordeling Diagnostiek (cieBOD). De belangrijkste taken van deze commissie zullen zijn om nieuwe geneesmiddelen en hun geassocieerde biomarker tijdig te signaleren en de daaraan gekoppelde diagnostiek zo effectief mogelijk te implementeren. Monkhorst: “Je zou de cieBOD kunnen zien als het diagnostische equivalent

van de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM). Het idee is ook dat op het moment dat een nieuwe doelgerichte therapie door de cieBOM wordt beoordeeld, de cieBOD hier direct op anticipeert door een werkgroep te installeren. Deze werkgroep bekijkt vervolgens welke tests wel en niet voor de moleculaire analyse in aanmerking komen en adviseert hierover de moleculaire laboratoria. Zelf verwacht ik dat deze procedure een positieve impuls zal geven aan de moleculaire diagnostiek bij kanker.”

De eerste CDK4/6i bij HR+ HER2- mBC

VERTROUWEN OP KRACHT, KENNIS EN ERVARING

Bewezen kracht in studies én dagelijkse praktijk

De klinische effectiviteit van IBRANCE (palbociclib) en de eenvoudige behandeling met behoud van QoL hebben zich bewezen in RCT's met een brede patiëntenpopulatie. Daarnaast is er inmiddels ruim 3 jaar ervaring in de dagelijkse praktijk opgedaan. De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie en leukopenie.¹⁻⁹

Deskundigheidsbevordering voor optimale zorg

Pfizer investeert continu in een uitgebreid programma van medische educatie dat bijdraagt aan het optimaliseren van de zorg voor de patiënt met mBC.

Vorm geven aan een leven met mBC

In co-creatie met diverse partijen ontwikkelt Pfizer initiatieven die de patiënt met mBC helpen om het (sociale) leven weer op te pakken.

IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer
- in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die al endocriene therapie hebben ondergaan

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de endocriene therapie te worden gecombineerd met een LHRH-agonist

Referenties: 1. IBRANCE Samenvatting van Productkenmerken, november 2019. 2. Finn RS, et al. NEJM 2016;375(20):1925-1936. 3. Cristofaniilli M, et al. Lancet Oncol 2016;17(4):425-439. 4. Rugo HS, et al. Breast Cancer Res Treat 2018; https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4. 5. Turner NC, et al. N Engl J Med 2018;379:1926-1936. 6. Harbeck N, et al. Ann Oncol 2016;27(6):1047-54. 7. Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2019;4:888-894. 8. Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019;43:22-27. 9. IQVIA marktdata, januari 2020.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Productinformatie elders in deze uitgave.



PP-IBR-NLD-0466

IBRANCE
palbociclib

Bij het ter perse gaan van dit artikel deelde demissionair minister drs. Tamara van Ark (Medische Zorg en Sport) haar reactie op het advies van het Zorginstituut met de Tweede Kamer.¹¹

Referenties

1. Initiatiefnota van de Tweede Kamerleden Sazias, Van den Berg en Veldman over urgentie invoering uitgebreid persoonlijk profiel. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2020Z01922&did=2020D04084
2. Motie van de Tweede Kamerleden Van Brenk en Sazias. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2021Z03798&did=2021D08299
3. Motie van de Tweede Kamerleden Kuik en Sazias. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2021Z03800&did=2021D08301
4. Motie van het Tweede Kamerlid Wörsdörfer. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2021Z03801&did=2021D08302
5. Motie van het Tweede Kamerlid Wörsdörfer. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2021Z03802&did=2021D08303
6. Motie van het Tweede Kamerlid Renkema. Te raadplegen via www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2021Z03799&did=2021D08300
7. Reactie NFK op initiatiefnota urgentie invoering uitgebreide DNA-test. Te raadplegen via nfk.nl/nieuws/nfk-juicht-taskforce-voor-dna-diagnostiek-toe
8. Advies 'Moleculaire diagnostiek in de oncologie: Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk' van Zorginstituut Nederland. Te raadplegen via <http://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/13/moleculaire-diagnostiek-in-de-oncologie>
9. Monkhorst K, et al. Ann Oncol 2020;31 (suppl):S784.
10. Kuijpers CC, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2018;162:D1607.
11. Beleidsadvies van demissionair minister drs. Tamara van Ark (Medische Zorg en Sport) aangaande de moleculaire diagnostiek in de oncologie. Te raadplegen via http://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2021D18436&id=2021Z08348

Onderzoekers ontzorgen met DORP

DR. DIANA DE VELD, WETENSCHAPSJOURNALIST

Het belang van onderzoek bij patiënten met kanker is groot en Nederlandse onderzoekers zitten vol met goede ideeën voor nieuwe studies. Eén en één is twee, zo lijkt het, maar de praktijk blijkt weerbarstig. Bij het voorbereiden, financieren en uitvoeren van klinische studies komt namelijk heel veel kijken, ook gedurende het eigenlijke onderzoek. Het Dutch Oncology Research Platform (DORP) probeert onderzoekers te ontzorgen, zodat zij zich zoveel mogelijk kunnen concentreren op de medisch-wetenschappelijke inhoud. Dr. Agnes Jager, internist-oncoloog in het Erasmus MC, Rotterdam, en voorzitter van de stuurgroep van DORP, licht toe waar het platform zich mee bezig houdt.

“Nederland blinkt uit in het doen van door onderzoekers geïnitieerde studies”, vertelt Agnes Jager. “Dat is prachtig, maar bij het opzetten, financieren en uitrollen van gerandomiseerde studies komt veel kijken. Om die reden is in 2018 het Dutch Oncology Research Platform (DORP) opgezet, met steun van KWF Kankerbestrijding.”

De initiatiefnemers van DORP zijn drie oncologische studiegroepen: de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG), Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) en de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG), samen met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het datacentrum van het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam. Een belangrijke reden voor deze samenwerking binnen DORP is om klinisch onderzoek te vergemakkelijken, zodat sneller betere behandelingen beschikbaar komen voor mensen met kanker.

Lean werken

Onderzoekers kunnen voor alle vragen over onderzoeker-geïnitieerde, klinisch-oncologische studies bij DORP terecht. “Vaak kunnen medewerkers de vragen snel beantwoorden, soms wordt er een project voor opgezet zodat het

nadien ook breder ingezet kan worden”, zegt Jager. “Bijvoorbeeld bij een vraag als: de inclusie van patiënten loopt achter, wat kan ik doen?” Als er al een goede instantie of informatiebron bestaat waar onderzoekers terecht kunnen met hun vragen of problemen, dan

verwijst DORP daar graag naar door. Het zo effectief mogelijk inzetten van de middelen vertaalt zich ook in de werkwijze van DORP. “Het kernteam is klein en wordt geleid door de directeur Jacolien Coes. We proberen de organisatie zo *lean* mogelijk te houden en hebben geen eigen kantoorruimte. Onze statisticus zit bijvoorbeeld fysiek bij de Nederlandse Kankerregistratie in het Antoni van Leeuwenhoek. Waar mogelijk maken we gebruik van bestaande infrastructuur.”

Projectmanagement en statistiek

DORP heeft ervoor gekozen om op

vier onderwerpen te focussen. “Ten eerste het projectmanagement: hoe ga je de studie idealiter opzetten en uitrollen?”, licht Jager toe. “Jonge onderzoekers kunnen daar vaak meer begeleiding bij gebruiken. Wij kunnen ze goed op weg helpen met de door ons

opgestelde *roadmap*, waardoor ze meer richting krijgen en belangrijke aspecten al in een vroeg stadium oppakken.” Een tweede onderwerp is de statistiek van een onderzoek. “Hier liggen grote uitdagingen, met name doordat de klassieke, gerandomiseerde, klinische studie door kleine patiëntaantallen steeds minder ingezet kan worden. Dat heeft te maken met het uiteenvallen van de diagnose kanker in steeds meer verschillende subtypen. Er moet dus gekeken worden naar nieuwe studiedesigns. Verder zetten we webinars op met onderwerpen als deelname aan een *data safety monitoring board* (DSMB) of de (on)mogelijkheden bij een *trials within cohorts* (TwICs)-design.”

Monitoring en patiëntbetrokkenheid

Als derde onderwerp richt DORP zich op de monitoring van de kwaliteit van studies. “Dat kan draaien om vragen als: hoe vaak laat je je studie monitoren (*risk-based monitoring*) en welke eisen stel je daaraan?” Een vierde onderwerp van DORP is patiëntbetrokkenheid. “Dit is een belangrijk onderwerp waarvoor DORP patiënten en onderzoekers steeds dichterbij elkaar probeert te brengen”, vervolgt Jager. “Dat zal de kwaliteit van onderzoek verder verbeteren.”

Patiëntbetrokkenheid is bij het opzetten van studies steeds belangrijker geworden, merkt de internist-oncoloog op. “Enerzijds vanuit een wens van binnenuit - al was het alleen al omdat je door overleg met patiënten kunt voorkomen dat pas in een laat stadium blijkt dat patiënten niet willen deelnemen aan jouw studie. Anderzijds is de betrokkenheid van patiënten ook steeds vaker een eis van subsidievertrekkers. Maar hoe kom je aan een patiëntadviesgroep? Je moet daarvoor patiënten vinden die dat werk willen en kunnen doen, ze moeten ervoor geschoold worden. Wie betaalt dat en hoe borg je de kwaliteit?” Voor vragen aangaande patiëntbetrokkenheid werkt DORP nauw samen met de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK).

Overlap voorkomen

De afgelopen twee jaar was DORP druk met het in kaart brengen van welke diensten en kennis er al zijn en welke nog ontbreken. “Het gebeurt helaas te vaak dat meerdere goede

initiatieven naast elkaar ontstaan die elkaar deels overlappen. Dat is jammer en draagt niet bij aan het optimaal gebruikmaken van de investering”, vindt Jager. “DORP wil het wiel niet opnieuw uitvinden, we richten ons met name op wat er nog niet is. Daarom neemt DORP deel aan verschillende landelijke initiatieven waaronder de DCRF (Dutch Clinical Research Foundation); het Programma Regeldruk van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; ZE&GG Zorgevaluatie en Gepast Gebruik van ZonMw.”

Vervolg

De subsidie van KWF Kankerbestrijding is toegekend voor vier jaar. Wat gebeurt er daarna? Is de taak van DORP dan volbracht? “We hebben al veel bereikt, maar we zullen nog niet alles opgelost hebben en er komen ook steeds nieuwe uitdagingen bij”, antwoordt Jager. “Een goed voorbeeld is de European Clinical Trial Regulation (ECTR), nieuwe wetgeving waar onderzoekers nog weinig vanaf weten, maar die grote consequenties kan hebben en al heel snel zal intreden.”

Zicht op vervolfinanciering voor DORP is er echter nog niet. “Daar gaan we ons de komende twee jaar op richten: in welke vorm willen en kunnen we doorgaan? Daarnaast zullen we de komende jaren werken aan onze zichtbaarheid. We zijn er voor de onderzoekers en hebben ook echt veel te bieden, maar dan moeten de onderzoekers ons wel weten te vinden. Dit is het afgelopen jaar gelukkig al heel goed gelukt. We gaan hier vol enthousiasme mee door”, besluit ze.

Agnes Jager (foto: © Marlou Pulles)

Verkorte productinformatie IBRANCE (opgesteld: november 2020). De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Samenstelling: IBRANCE bevat als werkzame stof palbociclib en is verkrijgbaar als 75, 100 en 125 mg harde capsules en als 75, 100 en 125 mg filmomhulde tabletten, met respectievelijk 75, 100 en 125 mg palbociclib. **Indicaties:** IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker: I in combinatie met een aromataseremmer; I in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad. Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de hormoonbehandeling te worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-'releasing' hormoon-agonist (LHRH-agonist). **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC code: L01XE33. **Dosering:** Behandeling met IBRANCE dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 125 mg palbociclib gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door 7 dagen zonder behandeling (schema 3/1). Deze perioden vormen samen een volledige cyclus van 28 dagen. **Dosisaanpassingen:** Het wordt aangeraden de dosis IBRANCE aan te passen gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Staak IBRANCE permanent bij patiënten met ernstige interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis. **Wijze van toediening:** IBRANCE dient met voedsel te worden ingenomen, bij voorkeur een maaltijd. Palbociclib dient niet met grapefruit of grapefruitsap te worden ingenomen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Gebruik van preparaten die sint-janskruid bevatten. **Waarschuwingen en voorzorgen:** *Pre-/perimenopauzale vrouwen:* Ovariumablatie of suppressie met een LHRH agonist is verplicht wanneer IBRANCE in combinatie met een aromataseremmer wordt toegediend aan pre-/perimenopauzale vrouwen, vanwege het werkingsmechanisme van aromataseremmers. Palbociclib in combinatie met fulvestrant bij pre-/perimenopauzale vrouwen is alleen onderzocht in combinatie met een LHRH-agonist. **Ernstige viscerale ziekte:** De werkzaamheid en veiligheid van palbociclib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige viscerale ziekte. **Hematologische stoornissen:** Dosisonderbreking, dosisverlaging of het uitstellen van de start van de behandelingscyclus wordt aanbevolen bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 ontwikkelen. Adequate controle dient uitgevoerd te worden. **Interstitiële longziekte/pneumonitis:** Controleer patiënten op pulmonale symptomen die op ILD/pneumonitis duiden (bijv. hypoxie, hoesten, dyspneu). Onderbreek IBRANCE onmiddellijk bij patiënten met nieuwe of verslechterende respiratoire symptomen en die vermoedelijk ILD/pneumonitis hebben ontwikkeld en evalueer de patiënt. Staak IBRANCE permanent bij patiënten met ernstige ILD of pneumonitis. **Infecties:** Omdat IBRANCE myelosuppressieve eigenschappen heeft, kunnen patiënten vatbaarder zijn voor infecties. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en te worden behandeld zoals medisch is aangewezen. Artsen dienen patiënten erop te wijzen dat zij episodes van koorts direct melden. **Leverinsufficiëntie:** Dien IBRANCE met voorzichtigheid toe aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit. **Nierinsufficiëntie:** Dien IBRANCE met voorzichtigheid toe aan patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit. **Gelijktijdige behandeling met remmers of inductoren van CYP3A4:** Sterke remmers van CYP3A4 kunnen tot een verhoogde toxiciteit leiden. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient vermeden te worden tijdens behandeling met palbociclib. Gelijktijdige toediening dient alleen na zorgvuldige evaluatie van de potentiële risico's en baten te worden overwogen. Als gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer niet te vermijden is, verlaag dan de dosis IBRANCE tot eenmaal daags 75 mg. Wanneer de toediening van de sterke remmer wordt gestaakt, verhoog dan de dosis IBRANCE (na 3-5 halffwaardetijden van de remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke CYP3A4-remmer werd gebruikt. Gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstelling aan palbociclib en dientengevolge een risico op uitblijven van werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdig gebruik van palbociclib en sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor gelijktijdige toediening van palbociclib met matige CYP3A4-inductoren. **Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun partner:** Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang zij IBRANCE innemen. **Informatie over hulpstoffen in de capsules:** Lactose: Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Natrium:** Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥1/10): infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, verminderde eetlust, stomatitis, misselijkheid, diarree, braken, huiduitslag, alopecia, droge huid, vermoeidheid, asthenie, pyrexie, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd. Vaak (≥1/100, <1/10): febrile neutropenie, dysgeusie, wazig zien, toegenomen traanproductie, droge ogen, bloedneus, ILD/pneumonitis. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking:** IBRANCE 75, 100 en 125 mg capsules zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 7 harde capsules. Elke doos bevat 21 harde capsules. **Registratienummers:** EU/1/16/1147/001, 003, 005. **Vergoeding en prijzen:** De kosten voor IBRANCE zijn declarabel voor ziekenhuizen via de add-on regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Registratiehouder:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**



PP-IBR-NLD-0572



Project BIGPICTURE biedt antwoord op grote behoefte aan pathologische data voor toepassing AI

DRS. MARC DE LEEUW, WETENSCHAPSJOURNALIST

Een Europees consortium van onderzoekscentra, ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven gaat een database opzetten waarin pathologische data vanuit heel Europa worden verzameld. De bedoeling hiervan is dat de ontwikkeling van kunstmatige intelligentie binnen de pathologie fors wordt versneld. Patholoog prof. dr. Katrien Grünberg en informaticus dr. Jeroen van der Laak coördineren dit project onder de noemer BIGPICTURE vanuit de afdeling Pathologie van het Radboudumc, Nijmegen.

Pathologie vormt de hoeksteen bij de behandeling van allerlei aandoeningen, zoals kanker, auto-immuunziekten en het monitoren van afstotingsverschijnselen na een transplantatie. Pathologie is ook belangrijk bij het beoordelen van de veiligheid van geneesmidde-

len, bijvoorbeeld in de proefdierfase. De interpretatie van weefsels hangt sterk af van het professionele oordeel van een gekwalificeerde patholoog. Hierbij ligt variatie op de loer, zowel inter- als intra-individueel. Omdat weefselcoupes de afgelopen

jaren steeds meer zijn gedigitaliseerd, is het mogelijk geworden de afbeeldingen te delen en te bekijken over de hele wereld en deze te analyseren met computers. Dit opent de deur naar toepassing van kunstmatige intelligentie (AI). AI die is ontwikkeld en getraind op een grote hoeveelheid pathologische beelden, kan de reproduceerbaarheid van beoordelingen enorm verhogen, de variabiliteit van beoordelingen minimaliseren en dat alles in een tempo dat het menselijk kunnen verre overtreft. Dit is een grote steun in de rug voor de patholoog bij het bestuderen van ziektebeelden en het vinden van betere behandelingen. Ook kan het bijdragen aan vermindering en verbetering van proefdieronderzoek. “Om AI-toepassingen te ontwikkelen, moet aan twee voorwaarden worden voldaan”, zegt Jeroen van der Laak. “Je hebt slimme mensen nodig die deze toepassingen kunnen ontwikkelen. Daarnaast vereist dit heel veel data. Om AI te ‘leren’ om bijvoorbeeld ziektes te herkennen of het verloop ervan te voorspellen, moet AI worden ge-



Jeroen van der Laak (foto: © Paul Lagro)



Katrien Grünberg (foto: © Paul Lagro)

voed met data. Data zijn het nieuwe goud en er is enorme vraag naar pathologische data voor AI. Het project BIGPICTURE moet hierop het antwoord gaan geven.”

BIGPICTURE

Het project BIGPICTURE is een publiek-private samenwerking die op Europees niveau wordt gefinancierd vanuit het Innovative Medicines Initiative (IMI). “Het gaat zes jaar duren en moet, na een gesubsidieerde opstart, uiteindelijk op zichzelf gaan draaien, een *sustainable* project”, zegt

Katrien Grünberg. “Er doen 46 partijen mee”, gaat Van der Laak verder. “Tien farmaceutische bedrijven, de overige 36 partijen zijn ziekenhuizen, academische centra, laboratoria en MKB-ondernemingen. Verder zijn ook de FDA, het EMA en de European Society of Pathology aangehaakt.” Deze en andere partijen leveren pathologiedata die veilig worden opgeslagen op locaties in onder meer Finland en Zweden, onder de paraplu van overheidsinstanties. “Veilig opslaan van data is niet de grootste uitdaging, veilig beschikbaar maken van data wel. Wij ontwikkelen een om-

Verkorte Productinformatie Zejula®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling en farmaceutische vorm:** Elke harde capsule bevat niraparibosylaatmonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib. Harde capsule (capsule). **Indicatie:** Zejula is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronden van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie. Zejula is tevens geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerediveerde, hooggradige seruze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op platina gebaseerde chemotherapie. **Dosering:** Zie geregistreerde SmPC. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Borstvoeding (zie SmPC). **Belangrijkste waarschuwingen:** Hematologische bijwerkingen: Er zijn hematologische bijwerkingen (trombocytopenie, anemie, neutropenie) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Zejula. Als een patiënt een ernstige, aanhoudende hematologische toxiciteit ontwikkelt, waaronder pancytopenie die niet binnen 28 dagen na onderbreking verdwijnt, dient Zejula te worden gestopt. Controle van het volledige bloedbeeld, in de eerste maand wekelijks, dan gedurende de volgende 10 maanden van de behandeling maandelijks en daarna periodiek, wordt aanbevolen om te controleren op klinisch significante veranderingen in hematologische parameters tijdens de behandeling (zie SmPC). Vanwege het risico van trombocytopenie dienen anticoagulantia en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het aantal trombocyten verlagen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie SmPC). Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML), gevallen van myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML) zijn waargenomen bij patiënten die in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen werden behandeld met Zejula als monotherapie of in combinatiebehandeling. Als MDS en/of AML bevestigd worden tijdens behandeling met Zejula, dient de behandeling te worden gestopt en de patiënt gepast te worden behandeld. Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is gemeld bij gebruik van Zejula. Vooraf bestaande hypertensie dient adequaat onder controle te worden gebracht voordat een behandeling met Zejula wordt gestart. De bloeddruk dient in de eerste twee maanden tenminste wekelijks te worden gecontroleerd, daarna in het eerste jaar maandelijks en daarna periodiek tijdens behandeling met Zejula. Hypertensie dient medicamenteus te worden behandeld met antihypertensiva en daarnaast dient de dosis Zejula indien nodig te worden aangepast (zie SmPC). Zejula dient te worden gestopt in geval van hypertensieve crisis of als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle kan worden gebracht door behandeling met antihypertensiva. Bij patiënten die Zejula kregen, zijn gevallen van posterieure reversi-

bele encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld bij een klein aantal patiënten die Zejula of placebo kregen. Het wordt aanbevolen om in geval van PRES de behandeling met Zejula te stoppen en specifieke symptomen, waaronder hypertensie, te behandelen. **Lactose:** Zejula harde capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen. **Tartrazine (E 102):** Dit geneesmiddel bevat tartrazine (E 102), dat allergische reacties kan veroorzaken. **Zwangerschap/anticonceptie:** Zejula mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en ook niet door vrouwen die zwanger kunnen worden en niet bereid zijn om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste toegediende dosis Zejula (zie SmPC). Voor aanvang van de behandeling dient bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. **Belangrijkste bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: op basis van gegevens uit klinisch onderzoek naar niraparib (niet beperkt tot het hoofdonderzoek ENGOTOV16/NOVA) waren de bijwerkingen die optraden bij ≥ 10% van de patiënten die Zejula als monotherapie kregen: misselijkheid, trombocytopenie, vermoeidheid/asthenie, anemie, constipatie, braken, abdominale pijn, neutropenie, insomnie, hoofdpijn, verminderde eetlust, nasofaryngitis, diarree, dyspneu, hypertensie, dyspepsie, rugpijn, duizeligheid, hoesten, urineweginfectie, artralgie en hartkloppingen. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen > 1% (frequenties van tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen) waren trombocytopenie, anemie en dysgeusie. Farmacotherapeutische categorie: overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX54. **Aflevering:** Uitsluitend Recept. **Vergoeding:** Vergoeding op basis van add-on is toegekend voor de geregistreerde indicatie. Datum: 12/2017.

Zejula is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven. **Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product** belt u met 033-2081100 of mailt u naar nl.medischvraag@gsk.com of nl.bijwerking@gsk.com. U kunt ook terecht op www.gskpro.com/nl-nl/contact. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (oktober 2020) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

GlaxoSmithKline BV,
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort

Verkorte Productinformatie (oktober 2020)
PI-6932



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie NUBEQA® 300 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: *Werkzame stof:* Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darolutamide. *Hulpstoffen:* **Tabletkern:** calciumwaterstoffsfaat (E 341), croscarmelloseatrium, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E 470b), Povidon (E 1201), **Filmomhulling:** hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E 1521); titaniumdioxide (E 171). **Indicatie:** NUBEQA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratiere resistente prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De beschikbare gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt. Aangezien de blootstelling verhoogd kan zijn, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen. De beschikbare gegevens over patiënten met matige leverinsufficiëntie zijn beperkt, en darolutamide is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Aangezien de blootstelling verhoogd kan zijn, dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen. Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 6 maanden, waaronder beroerte, myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, coronaire/perifere arteriële bypass en symptomatisch congestief hartfalen werden van de klinische studies uitgesloten. Hierdoor is de veiligheid van darolutamide bij deze patiënten niet vastgesteld. Als NUBEQA wordt voorgeschreven, dienen patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte te worden behandeld voor deze aandoeningen volgens de vastgestelde behandelrichtlijnen. Het gebruik van sterke CYP3A4- en P-glycoproteïne (P-gp)-indicatoren tijdens de behandeling met darolutamide kan de plasmaconcentraties van deze substraten kan verhogen. Gelijktijdige toediening met rosuvastatine dient te worden vermeden, tenzij er geen therapeutisch alternatief is. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen, dienen artsen alvorens te beginnen met NUBEQA de verhouding tussen voordelen en risico's te beoordelen, met inbegrip van de mogelijkheid van torsade de pointes. NUBEQA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* vermoeidheid/asthenie-aandoeningen (inclusief vermoeidheid en asthenie, lethargie en malaise), neutrofielentelling verlaagd, bilirubine verhoogd, ASAT verhoogd; *Vaak:* ischemische hartziekten (inclusief kransslagaderarteriosclerose, kransslagaderaanandoening, kransslagaderocclusie, kransslagaderstenose, acuut coronair syndroom, acuut myocardinfarct, angina pectoris, angina instabiel, myocardinfarct, myocardischemie), hartfalen (inclusief hartfalen, hartfalen acuut, hartfalen chronisch, hartfalen congestief, cardiogene shock), huiduitslag, pijn in de ledematen, skeletspierstelselpijn, fracturen. **Handelsvorm:** 112 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van 16 filmomhulde tabletten. **Nummers van de vergunning:** EU/1/20/1432/001-002. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 10/2020. **Versie:** november 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-NUB-NL-0001-3



geving en spelregels voor opslag en uitgifte zodat het bruikbaar en echt veilig is”, zegt Grünberg.

Vier stappen

Het gaat om een ‘monsterproject’, volgens Grünberg. “De omvang is enorm. Daarom is het project in vier stappen opgeknipt. Eerst moet er een infrastructuur - hard- en software - worden gemaakt voor het opslaan, delen en verwerken van miljoenen afbeeldingen. In eerste aanleg maken we gebruik van een infrastructuur die er al is voor het delen van genetische data. De dataopslag vergt een gigantische capaciteit. Even voor het idee: één microscopieafbeelding van een weefsel beslaat al zo’n 2 GB. De *repository* moet over zes jaar drie miljoen afbeeldingen bevatten. Dan heb je het niet meer over terabytes, maar over een opslagcapaciteit uitgedrukt in petabytes (PB, 10^{15} bytes).”

Omdat het soms om vertrouwelijke data gaat, is het belangrijk de privacy van de patiënten en de data te bewaken en wettelijke en ethische richtlijnen strikt na te leven. “We mogen niet zomaar data verzamelen en we moeten gaan bepalen wie welke data mag gebruiken en voor welk doel. Soms zit de oplossing er bijvoorbeeld in dat je het AI-algoritme naar de data toestuurt in plaats van de data te downloaden. Het algoritme beoordeelt de relevante data en de uitkomst daarvan zie je terug zonder de data zelf te hebben gezien. Bescherming van data is een belangrijk deel van het project”, zegt Van der Laak. “Dataverzameling en opslag moet voldoen aan de Europese General Data Protection Regulation (in Nederland vertaald in de AVG).”

De derde stap is het verzamelen van drie miljoen microscopieafbeeldingen. “Het gaat hierbij om één miljoen klinische en twee miljoen preklinische beelden uit proefdieronderzoek”, zegt Van der Laak.

De laatste stap is het ontwikkelen van AI-onderdelen die het gebruik van de database zelf makkelijker maken en helpen bij de verwerking van de foto’s voor diagnoses en onderzoeksdoeleinden. “Bijvoorbeeld door zoeken op beeldkenmerken mogelijk te maken, een innovatieve benadering van gebruik van beeldarchieven”, licht Grünberg toe.

Bits en bytes

Welke soort data worden allemaal verzameld in het BIGPICTURE-project? “In de eerste plaats pathologiebeelden, maar daarbij ook alle data van ziektes waarbij pathologie een rol speelt”, zegt Grünberg. Van der Laak vervolgt: “Denk aan patiëntgegevens zoals leeftijd en geslacht, maar ook over het ziekteverloop: is een tumor al na drie jaar teruggekeerd of is die na de behandeling tien jaar weggebleven? Waar zat de tumor? Verder

verzamelen we alle relevante pathologiedata, zoals informatie over het type weefsel en welke kleuring of bewerking is gebruikt. Het gaat om een maximaal relevante dataset per patiënt. In bits en bytes.”

Uniformiteit

Het grote voordeel van BIGPICTURE is dat er uniformiteit gaat ontstaan rond het verstrekken en opvragen van data, geeft Van der Laak aan. “Je hebt in elk land met verschillende wetten

te maken voor bescherming van medische data. Dat kan tijd en moeite kosten. Zo kostte het bijvoorbeeld twee maanden om een *transfer agreement* te krijgen met een Amerikaans laboratorium om pathologische data op te vragen. In elk land heb je hiervoor een apart contract nodig. Met BIGPICTURE is dat straks hopelijk verleden tijd. Contractering en regelgeving zijn dan gecentraliseerd. We starten op Europees niveau, maar we hopen dat na verloop van tijd data uit heel de wereld zullen worden

ingebracht en dat BIGPICTURE een belangrijke aanjager wordt van wetenschappelijk onderzoek en de ontwikkeling van producten die de zorg echt kunnen verbeteren.”

Vooruitgang

Grünberg: “Uiteindelijk is het doel om patiënten beter te behandelen, maar dat verloopt in fases. Met BIGPICTURE willen we het wetenschappelijke onderzoek naar de toepassing van AI binnen de pathologie in een

stroomversnelling brengen. Vervolgens moet dit worden vertaald naar de klinische praktijk en dan komt de patiënt in beeld. Voor de patiënt zou het verschillende dingen kunnen betekenen: preciezere en snellere diagnoses, betere en gerichtere behandelingen en versnellen van medicijnontwikkeling. Denk aan de coronavaccins die met een recordsnelheid zijn ontwikkeld. We kunnen eigenlijk zelf nog niet zo goed overzien welke mogelijkheden deze database allemaal gaat bieden.”

NOVARTIS | Reimagining Medicine

NU OOK DOEL-GERICHT BIJ^{1,2}

STADIUM
III
MELANOOM

VOLLEDIG VERGOED

SNEL EN ZEKER VERDER^{1,2} THUIS OF ONDERWEG

De combinatie van dabrafenib en trametinib is geïndiceerd voor: de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie (voor monotherapie met dabrafenib of monotherapie met trametinib zie de volledige SmPC); de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie; de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker met een BRAF V600-mutatie. Zie voor meer productinformatie en vergoedingscriteria elders in deze uitgave of www.novartis.nl

1020TAF1377444



OPDIVO[®]
(nivolumab)

+

YERVOY[®]
(ipilimumab)

SAMEN STERK
OM PATIËNTEN DE KANS TE
GEVEN OP EEN LANGER LEVEN[#]

NIEUW



[#]Voordeel in OS aangetoond bij gevorderd melanoom vs ipilimumab, bij 1L gevorderd niercelcarcinoom vs sunitinib, bij 1L gemetastaseerd NSCLC in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie vs platina-bevattende chemotherapie.

OPDIVO is in combinatie met YERVOY bij volwassenen geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom, de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel en in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie.

Referenties: SmPC OPDIVO, SmPC YERVOY. Productinformatie en volledige indicaties elders in deze uitgave. 7356NL2100874-01

Tijdige palliatieve zorg voorkomt niet-passende zorg

PAULINE VAN SCHAYCK, MSC, WETENSCHAPSJOURNALIST

Wie kanker heeft en in de laatste levensfase zit, heeft in veel gevallen geen behoefte meer aan een ziekenhuisopname of een extra chemokuur. Als hier niet tijdig gesprekken over plaatsvinden, leidt dit mogelijk tot niet-passende zorg. Begint palliatieve zorg meer dan dertig dagen voor overlijden, dan is de kans hierop vijf keer kleiner dan wanneer die later of helemaal niet is gestart. Dit schrijven onderzoekers van IKNL, PZNL en Vektis in *BMJ Supportive & Palliative Care* na een kwantitatieve studie naar de impact van de verstrekking en timing van palliatieve zorg op mogelijk niet-passende zorg in de laatste levensfase van patiënten met kanker.

De onderzoekers verzamelden gegevens van alle in 2017 overleden volwassenen met kanker uit de database van Vektis, waarin data van alle zorgverzekeraars in Nederland zijn opgenomen.¹ Dit bleken 43.067 patiënten te zijn, van wie 34% potentieel niet-passende zorg ontving in de laatste maand voor overlijden. Criteria hiervoor waren dat zij een behandeling met chemotherapie kregen, meer dan één keer de Spoedeisende Hulp bezochten, meer dan één keer opgenomen werden in het ziekenhuis, een lange ziekenhuisopname (veertien dagen of langer) of een opname op de Intensive Care doormaakten of zelfs in het ziekenhuis overleden.

“De vraag of zorg als niet-passend wordt ervaren, is uiteraard persoonlijk”, vertelt drs. Manon Boddaert, arts Palliatieve geneeskunde bij het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en onderzoeker van deze studie. “Dat hebben we in dit onderzoek niet kunnen bekijken, maar over het algemeen willen terminaal zieke mensen in de laatste maand van hun leven niet meer naar het ziekenhuis. Zij willen in alle rust thuis sterven.” Eerder onderzoek laat bovendien zien dat niet-passende zorg in de laatste periode een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven bij mensen die ongeneeslijk ziek zijn en hun naasten.

Vroeg beginnen met palliatieve zorg bleek de kans op niet-passende zorg in de laatste maand kleiner te maken. Bij minder dan de helft van de patiënten (39%) gebeurde dit in de elf maanden voorafgaand aan die laatste levensmaand, met een gemiddelde van 4,5 maanden voor overlijden. De andere 61% van de patiënten kreeg pas in de laatste maand voor het eerst palliatieve zorg (37%) of kreeg dit helemaal niet (24%). In de eerste groep kreeg 16% potentieel niet-passende zorg, in de tweede groep was dit 45%. Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en het aantal diagnoses van kanker komen de onderzoekers op een vijf keer lager risico uit. Boddaert: “We zien dus dat tijdige inzet van palliatieve zorg

het risico op niet-passende zorg in de laatste levensmaand aanzienlijk verkleint.”

Impact palliatieve zorg

Het is de eerste keer dat op populatieniveau, dus in heel Nederland bij alle overleden kankerpatiënten in één jaar, te zien is wat de negatieve im-

tien jaar laten namelijk zien dat palliatieve zorg leidt tot een betere kwaliteit van leven, minder symptomen, minder angst, minder depressie en een grotere tevredenheid over de zorg. Het onderzoek van Boddaert en haar collega's laat alleen zien of er palliatieve zorg is geboden, niet welke kwaliteit of inhoud deze zorg had. “Wat we niet uit de database kunnen



Manon Boddaert (foto: © Femke van den Heuvel)

pact is van het ontbreken van tijdige palliatieve zorg. Het onderzoek sluit aan bij het toenemende bewijs van de positieve impact van palliatieve zorg. Een aantal dubbelblinde, gerandomiseerde studies uit België, Canada en de Verenigde Staten van de afgelopen

halen, is of het gesprekken over proactieve zorgplanning zijn geweest. Als de ziekte voortschrijdt, kan het ook zijn dat er een stappenplan is opgesteld voor bestrijding van symptomen als pijn, benauwdheid, verwardheid of angst. Dat kan allemaal

geregistreerd staan als palliatieve zorg.” Wel is duidelijk dat 88% van de patiënten mét palliatieve zorg een vorm van generalistische palliatieve zorg ontving. Hieronder valt alle palliatieve zorg die huisartsen, oncologen en verpleegkundigen zonder specialisatie palliatieve zorg bieden. In het licht van de naderende dubbele vergrijzing lijkt generalistische palliatieve zorg dus een substantiële bijdrage te kunnen leveren aan de verdere verbetering van de kwaliteit van zorg in de laatste levensfase.

Doorbreek de houdgreep

Volgens Boddaert lukt het generalisten vaak nog niet om palliatieve zorg tijdig te starten. Zij blijken het lastig te vinden om het eerste gesprek hierover met de patiënt aan te gaan. “Generalisten zijn meer getraind op het behandelen van de ziekte. Of

cialistische consultaties in te zetten, ook voor gesprekken over proactieve zorgplanning. Door goede samenwerking kunnen we dan voorkomen dat in acute situaties wordt gekozen voor bijvoorbeeld een bezoek aan de Spoedeisende Hulp of een ziekenhuisopname, terwijl er alternatieven in de thuissituatie waren die ook overwogen hadden kunnen worden.” Tijdig beginnen betekent volgens de meeste onderzoeken dat de persoonsgerichte palliatieve zorg meer dan negentig dagen van te voren wordt gestart. Dan zijn er ook meer kansen om te anticiperen op symptomen die zich kunnen voordoen en om keuzes opnieuw te bespreken. Haar advies aan generalisten is: “Stel jezelf de zogenoemde *surprise question*: ‘Zou ik verbaasd zijn als deze patiënt over twaalf maanden overleden zou zijn?’. Als het antwoord nee is, ga dan een tweesporenbeleid voeren; probeer de

“Het biedt rust als je hebt besproken wat je wel of niet nog wilt in bepaalde situaties”

ze zijn bang om hoop te ontnemen en stress te veroorzaken. Ze denken: ‘Zolang de patiënt er niet over begint, zal hij er waarschijnlijk nog niet aan toe zijn’. Ondertussen denkt de patiënt: ‘Zolang de dokter er niet over begint, zal het misschien nog wel meevallen.’ Zo kan er een enorme drempel ontstaan om het gesprek te beginnen, terwijl de patiënt wel degelijk met vragen, angsten of onzekerheden zit.” Boddaert noemt dit de houdgreep waarin arts en patiënt elkaar gevangen houden. Uit eigen ervaring als arts weet ze wat er gebeurt als je de stap zet om de houdgreep te doorbreken. “Ik zie de patiënt vaak in de loop van het gesprek ontspannen als je er wel over begint. Het biedt rust als je hebt besproken wat je wel of niet nog wilt in bepaalde situaties. Als je begint met het gesprek, merk je dat er voor patiënt en naasten ruimte komt om hun vragen te stellen. Je creëert er bedding voor. Zo krijgen patiënten weer meer grip op hun leven.”

In het ziekenhuis bieden de generalisten in de palliatieve zorg hoofdzakelijk ziektegerichte palliatieve zorg. Specialistische palliatieve zorg is meer persoonsgericht. Boddaert: “Een specialist kijkt naar lichamelijke en psychische klachten, het sociale en het levensbeschouwelijke domein. In elke zorgsetting is het mogelijk om spe-

ziekte zo lang mogelijk onder controle te houden, maar houd ook gesprekken over wat er kán gebeuren.” Het liefst wil Boddaert het starten van palliatieve zorg nog wat makkelijker maken door ook het maatschappelijk denken over de laatste levensfase te veranderen. “In onze cultuur is opgeven vaak geen optie. Het idee leeft dat er tot het einde toe gevochten, en dus behandeld, moet worden. Het gesprek aangaan over palliatieve zorg is dan heel lastig. Een landelijke publiekscampagne zou kunnen helpen om mensen bewust te maken van de keuzes die er zijn, ook nu met COVID-19. Als je goede zorg wilt aan het einde van het leven, moet je erover nadenken wat dat inhoudt voor jou, niet alleen als je ernstig ziek bent, maar ook als het risico op een ernstige acute situatie toeneemt.”

In oktober 2020 is een nieuwe richtlijn *Leidraad voor het proces en uniform vastleggen van proactieve zorgplanning* uitgekomen. Deze is te vinden op palliaweb.nl/proactieve-zorgplanning

Referentie

1. Boddaert MS, et al. *BMJ Support Palliat Care* 2020 Dec 22;bmjspcare-2020-002302. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002302. Online ahead of print.

ADVERTORIAL

”Verdiep je in de situatie van jonge vrouw met borstkanker”

DR. ASTRID DANEN, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE TEKST WERD MOGELIJK GEMAAKT DOOR EEN FINANCIËLE BIJDRAGE VAN NOVARTIS.

Jonge vrouwen met borstkanker bevinden zich in een heel andere levensfase dan postmenopauzale vrouwen. Shirley Graaf-Zuidgeest is een van die jonge vrouwen, en schreef een openhartig boek over haar ervaringen. Over de impact van de ziekte in deze levensfase en de behoeftes die daarbij spelen spraken we met haar en met haar internist-oncoloog dr. Danny Houtsma en verpleegkundig specialist Barbara van den Berg (beiden HagaZiekenhuis, Den Haag).



Danny Houtsma

Shirley Graaf-Zuidgeest is een jonge moeder en ondernemster met een eigen kapsalon als ze op haar 31^e de diagnose triple-negatieve borstkanker krijgt. Dat had een behoorlijke impact, vertelt ze. “Je hele leven wordt op dat moment omgegooid, en er was de onzekerheid of je het gaat overleven. Het had ook een enorme impact op mijn man, kinderen en iedereen die dicht bij mij staat.” Al snel volgde een behandelplan met zestien kuren chemotherapie gevolgd door een operatie. “Er werd uitgelegd dat het serieus was; zonder behandeling zou de kans op overlijden groot zijn. Maar ook dat het goed te behandelen was, en het plan daarvoor lag al klaar, afspraken waren al gepland. Dat was wel even overweldigend, maar ze gingen ervan uit dat ik daar als jong persoon ook in mee zou gaan, en zo stond ik er zelf ook in.”

Vanwege de lokalisatie van de tumor raadde de chirurg aan om de hele borst te amputeren. Zelf koos ze uiteindelijk voor een dubbele amputatie met directe reconstructie. “Er was toch een kans op terugkeer in de andere borst. Ook zou dan het resultaat aan beide kanten gelijk zijn. Helaas had ik de pech dat één implantaat er toch weer uit moest door trage wondgenezing. Later is dat met een nieuw implantaat helemaal goed gekomen.”

Om de kans op een vervroegde over-

gang te verkleinen, werd haar eierstokfunctie tijdelijk stilgelegd. Van overgangsklachten heeft ze geen last gehad. “Ik kreeg wel last van andere bijwerkingen, zoals vermoeidheid. Misselijkheid viel bij mij mee. Tijdens de kuren was ik heel erg bezig met gezond leven: in beweging zijn, veel groenten en fruit eten. Door verminderde eetlust was dat best een opgave, maar ik merkte dat ik daardoor de chemokuren beter aankon. Het haarverlies vond ik een van de moeilijkste bijwerkingen, dat confronteert je er heel erg mee dat je kankerpatiënt bent. Het is niet alleen je uiterlijk, het is ook je gevoel van vrouw-zijn. Dat is in je relatie, samen met een verminderd libido, ook heel erg moeilijk. Daarnaast kreeg ik klachten als hoofdpijn,



Shirley Graaf-Zuidgeest

niet veel prikkels aankunnen en slecht kunnen concentreren. Daarvan, en ook van vermoeidheid, heb ik nog wel twee jaar last gehad.”

Haar gezonde leefstijl heeft ze sinds haar behandeling vastgehouden. “Controle over de ziekte heb ik niet, maar als die weg is, heb ik wel de controle over hoe ik verder ga leven. Ik geniet vooral van wat ik nu heb, en ik heb bewust gekozen voor een betere balans tussen werk en ontspanning. Uiteindelijk ben ik blij met wat dit mij gebracht heeft, al op jonge leeftijd. Het is een echte eyeopener geweest.”

Wezenlijk andere levensfase

De diagnose borstkanker is voor iedereen erg, ongeacht de leeftijd. Maar vooral de levensfase maakt het voor jonge vrouwen wezenlijk anders, aldus Danny Houtsma. “Premenopauzale vrouwen zijn vaak nog bezig met carrièreperspectieven en zitten nog midden in de kleine kinderen, of hebben nog geen kinderen. Vaak moeten er beslissingen genomen worden door iemand die daar over het algemeen nog helemaal niet mee bezig is. Dat kan te maken hebben met vruchtbaarheid en kindervens, en ook met wel of geen amputatie en het cosmetische aspect. Dat speelt bij jonge vrouwen een andere rol en is ook voor de omgeving vaak heel beladen.” Vooral de worsteling met vruchtbaarheid heeft een enorme impact op het hoe en wat van de behandeling. “Aan de ene kant heb je een vrouw met vaak een hoog risico op terugkeer van de borstkanker, aan de andere kant heb je te maken met een heel herkenbare kindervens, dat maakt het erg ingewikkeld. Daarnaast gaat het bij jonge vrouwen relatief vaak om erfelijke borstkanker, wat veel invloed heeft op de patiënten en hun families.”

Houtsma probeert de keuze over de behandeling altijd samen met zijn



Barbara van den Berg (foto: © NFP Photography)

patiënten te maken. “Bij een jonge vrouw met agressieve borstkanker is die keuze heel beperkt. Het risico van niet behandelen is dan hoog, en dat zullen we ook zo bespreken bij de chemotherapiekeuze.”

De periode van chemotherapie heeft natuurlijk impact op de kwaliteit van leven, maar de grootste moeilijkheid zit vooral in de periode daarna, ziet Houtsma. “Een heleboel vrouwen krijgen ook nog hormoontherapie, en dat heeft invloed op alle facetten: van drogere huid en haarverlies tot stemmingswisselingen, opvliegers en je gewoon heel oud voelen. Ook verminderde zin in seks en problemen met vaginale droogheid, wat nog extra problemen geeft aan relaties die vaak al onder spanning staan. Je ziet ook best veel relaties stranden. Bij de kwaliteit van leven speelt een stukje psychologie mee: de veranderde anatomie van de borst en het veranderde zelfbeeld. Maar ook conditie opbouwen, jezelf weer sterk voelen en meer energie krijgen.”

Hulp bieden

Een gezonde leefstijl helpt bij het behouden of weer oppakken van de kwaliteit van leven. De vrouwen die binnenkomen op het spreekuur van Barbara van den Berg zijn echter vaak helemaal ontredderd. “Je moet dan heel veel tegelijk uitleggen, maar ze horen de helft niet. Dat maakt het lastig om ook adviezen te geven over een gezonde leefstijl.”

Het oppakken van de kwaliteit van leven komt vaak later aan bod. “Ze krijgen een lastmeter mee, die meting wordt elke drie maanden herhaald. Dat zijn bewuste besprekingsmomenten. Als ze dan emotioneel of lichamelijk niet goed scoren, gaan we daarover in gesprek, en hebben we een heel scala aan hulpverleners die we in kunnen schakelen. Jonge vrouwen hebben als moeder, partner en in hun werk veel

ballen in de lucht te houden. Het leven gaat voor iedereen door, en dat zijn iedere keer momenten waarop ze zich realiseren dat ze ziek zijn en dat niet kunnen. Het is heel lastig om daar dan een balans in te vinden. Juist als ze klaar zijn met kuren, en het gewone leven weer verder gaat, merken ze dat ze ontredderd zijn en vallen ze vaak in een gat. Dan is het belangrijk om er voor ze te zijn, en ze handvatten te geven om mee verder te gaan. Luister goed naar ze en verdiep je in hun situatie om zo goed mogelijk advies te kunnen geven.”

In het HagaZiekenhuis werkt sinds kort een arts die gespecialiseerd is in *integrative medicine*, vertelt Van den Berg. “Mensen die vragen hebben over voeding en een gezonde leefstijl sturen we vaak naar haar toe, zij kan de juiste informatie geven. Als ze willen, kunnen we mensen ook doorverwijzen naar de fysiotherapie, met het advies om aan hun conditie te werken. Vooral bij vrouwen zie je dat ze dan beter door de behandelingen en operaties komen.”



Het boek van Shirley Graaf-Zuidgeest, ‘Tietel – Mijn strijd tegen borstkanker’, verscheen in 2019 bij uitgeverij U2Pi Bv.



Medisch beroeps-beoefenaren kunnen een exemplaar opvragen via deze QR-code.

St.Gallen International Breast Cancer Conference 2021

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST

Van 17 tot en met 21 maart jl. vond de 17^e St.Gallen International Breast Cancer Conference plaats. Zowel de voordrachten als de consensusstemming over ruim 160 stellingen door een panel van zestig deskundigen gebeurden voor het eerst in het bestaan van 'St.Gallen' virtueel. Prof. dr. Emiel Rutgers, oncologisch chirurg in het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, en het enige Nederlandse lid van het consensuspanel, geeft een impressie.

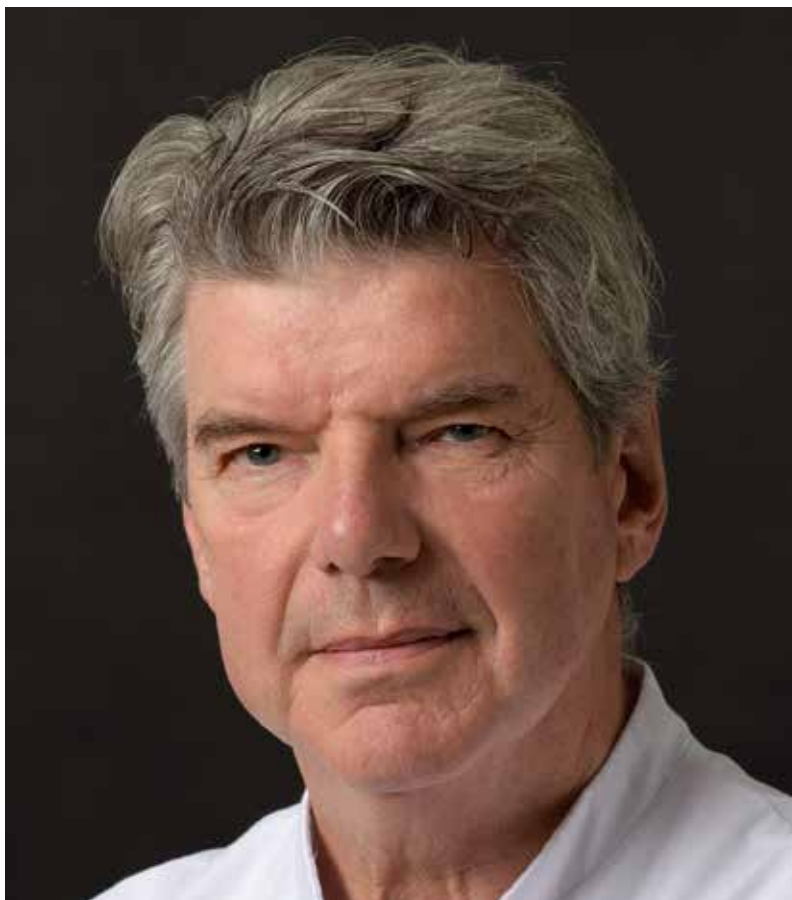
Even ter opfrissing van het geheugen. De St.Gallen International Breast Cancer Conference stamt uit 1978 en vindt uit logistieke overwegingen sinds 2015 plaats in Wenen. Doel van de tweejaarlijkse bijeenkomst is, zoals Emiel Rutgers het uitdrukt, "het zoeken naar internationale consensus over de kwesties ten aanzien van de primaire behandeling van vroege vormen van borstkanker waarover de wetenschappelijke literatuur nog geen definitief antwoord kan geven". Dit maakt de conferentie anders dan een gemiddeld congres, bijvoorbeeld de jaarlijkse ASCO- of ESMO-congressen. Tijdens 'St.Gallen' geen *late breaking abstracts* met de lang verwachte uitkomsten van baanbrekende studies. De aanloop naar de consensusstemming bestaat uit voordrachten die de recente wetenschappelijke ontwikkelingen op diverse deelterreinen van de primaire behandeling van (vroege) borstkanker keurig samenvatten. "Daarmee is de conferentie ook een mooie, gecondenseerde vorm van nascholing op dit gebied van de oncologie", stelt Rutgers. Daarna volgt de consensusstemming. Hierbij stemt - onder leiding van prof. dr. Eric Winer (Boston, Verenigde Staten) - een panel van zestig deskundigen over een lange reeks van stellingen. Rutgers: "Als er een hoge mate van consensus over een stelling blijkt, is dat een steun in de rug voor de dagelijkse praktijk." De uitkomst van de consensusstemming van dit jaar zal over enkele maanden te lezen zijn in het vakblad *Annals of Oncology*.

COVID-19

Uiteraard had ook deze 17^e editie van 'St.Gallen' te maken met de gevolgen van de COVID-19-pandemie. Net als alle andere congressen vandaag de dag was de meeting geheel virtueel. Dat hield in dat de gebruikelijke inleidende overzichtsverhalen in de drie dagen voorafgaand aan de consensusstemming *on demand* beschikbaar waren en er op vastgestelde tijdstippen per onderwerp een live *discussion session* plaatsvond. Ook de consensusstemming - dit jaar uitgesmeerd over twee dagen en met enkele afsluitende vragen over COVID-19 - was uiteraard

virtueel maar wel live. "Dat beviel beter dan dat ik vooraf had verwacht", constateert Rutgers. "Anders dan tijdens de St.Gallen-bijeenkomsten op locatie moesten we als panelleden onze antwoorden op de stellingen nu al vóór de live consensussessies inleveren. Dat gaf ons de gelegenheid de stellingen met collega's te bespreken. En tijdens de consensussessies leverde het feit

stemming. Rutgers: "Opvallend vond ik onder andere de uitkomsten op enkele vragen over de ondergrens van de tumorgrootte waarboven adjuvante therapie bij vrouwen met kliernegetieve ziekte geadviseerd dient te worden. Voor ER-positieve, oftewel lumaal A- en B-tumoren, stelde zo'n driekwart van het panel dat vanaf 1 mm adjuvante endocriene therapie



Emiel Rutgers (foto: © André Jagt)

dat de antwoorden al binnen waren tijdswinst op. Tijdswinst die werd gebruikt om vóór het bekendmaken van de uitslag van elke stelling of cluster van met elkaar samenhangende stellingen enkele panelleden te laten uitleggen hoe zij de stelling hadden beantwoord en waarom. Dat zette de antwoorden meer in perspectief, wat de stemming ook heel leerzaam maakte voor de online toehoorders. Wat mij betreft blijft dit erin, ook als de volgende St.Gallen-conferentie weer op locatie in Wenen is."

Ondergrens

Dan enkele belangrijke, dan wel opvallende uitkomsten van de consensus-

viteit van tumoren - en dus een indicatie voor adjuvante endocriene therapie - kan nog worden opgemerkt dat waar in het verleden alle tumoren met meer dan 1% ER-expressie als positief werden aangemerkt, de helft van het panel nu stelde dat deze grens bij 10% mag liggen. Dit vanwege de grotere gevoeligheid van de huidige test voor ER-positiviteit."

Hypofractionering en oligometastasen

Een andere opvallende verschuiving in de behandeling van vroege vormen van borstkanker is volgens Rutgers de brede acceptatie van de hypofractionering van de radiotherapie. "In alle stellingen die betrekking hadden op hypofractionering sprak het panel zich in grote meerderheid uit voor het toepassen van hypofractionering. Bij alle patiënten."

"Op diverse gebieden is meer consensus bereikt over onderwerpen waarvoor nog geen of weinig harde wetenschappelijke data zijn"

Een nieuw onderwerp in de consensusstemming waren de oligometastasen. "Als gevolg van meer PET/CT-diagnostiek vinden we tegenwoordig meer oligometastasen. Dit leidde tot de vraag of je deze patiënten moet beschouwen als 'gemetastaseerd' - met alle gevolgen van dien voor de therapie - of toch moet inzetten op curatie. Het panel was in grote meerderheid van mening dat je een curatieve behandeling moet inzetten en alle oligometastasen - tot een overigens geheel arbitraire grens van vijf - lokaal moet behandelen. Er was vooral een hoge eensgezindheid bij de aanwezigheid van slechts één metastase."

Een *wake-up call* voor de Nederlandse situatie noemt Rutgers de consensus binnen het panel dat bij een recidief in dezelfde borst kenmerken als laag risico en een interval van minstens vijf jaar na de eerste diagnose reden kunnen zijn om een borstsparende operatie te overwegen. "In Nederland heerst nog overwegend het dogma dat bij een recidief in dezelfde borst er een mastectomie moet plaatsvinden. Ik vind het een goed idee om breder naar de mogelijkheden te kijken. Ook afwijkend van de Nederlandse gewoonte was trouwens de aanbeveling door het overgrote deel van het panel

om bij vrouwen met DCIS endocriene therapie te adviseren."

Ovariële suppressie

Een ander 'wakkerhoudertje' noemt Rutgers de brede steun die er in het panel was voor ovariële suppressie bij alle vrouwen met een hormoongevoelige tumor. "Het oude idee dat ovariële suppressie gelijktijdige of latere chemotherapie negatief beïnvloedt, klopt namelijk niet. Omgekeerd was het panel er in hoge mate van overtuigd dat een deel van het effect van chemotherapie bij premenopauzale vrouwen met een hormoongevoelige tumor berust op de ovariële suppressie als gevolg van de chemotherapie. Meer dan de helft van de panelleden schatte dat het klinisch effect van de chemotherapie zelfs voor minstens 75% toe te schrijven is aan de onderdrukking van de ovaria. Vreemd

in dat licht was dan wel weer dat slechts een kwart van het panel bij premenopauzale vrouwen met een hormoongevoelige tumor naast endocriene therapie ook chemotherapie zou voorschrijven."

TRAIN-2

Al met al concludeert Rutgers dat er op diverse gebieden meer consensus is bereikt over onderwerpen waarvoor nog geen of weinig harde wetenschappelijke data zijn. "En ik denk dat we over onderwerpen als tamoxifen bij DCIS, maar vooral het behandelen van heel kleine, invasieve tumoren ook in Nederland nog eens moeten nadenken bij een herziening van de richtlijn.

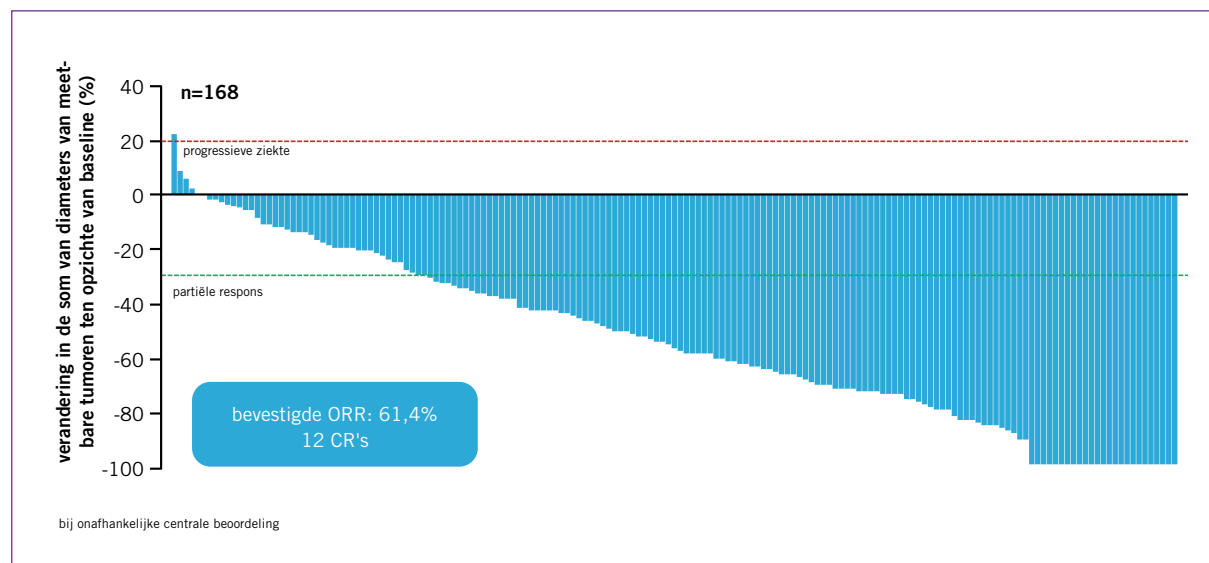
Andersom was er trouwens brede instemming met een therapieaanpassing op basis van Nederlands onderzoek: ruim driekwart van het panel vond dat bij patiënten met HER2-positieve borstkanker de neoadjuvante behandeling geen antracyclines hoeft te bevatten. Dat berust op de uitkomsten van de Nederlandse TRAIN-2 studie. Overigens bleek daarbij ook dat het niet in alle landen is toegestaan per-tuzumab in deze setting in te zetten, en dat de therapie daarom wel antracyclines moet bevatten."

ADVERTORIAL

Antilichaam-geneesmiddelconjugaten voor HER2-positief mammacarcinoom

DR. MARINUS LOBBEZOO, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE BIJDRAGE IS FINANCIËEL MOGELIJK GEMAAKT DOOR DAIICHI SANKYO.

Tijdens de St.Gallen International Breast Cancer Conference 2021 vond een satelliet-symposium gesponsord door Daiichi Sankyo en AstraZeneca plaats. Dit symposium was gewijd aan een nieuwe generatie HER2-gerichte antilichaam-geneesmiddelconjugaten (*antibody drug conjugates*; ADC's) met onderscheidende eigenschappen. De frontrunner hiervan, trastuzumab deruxtecan (T-DXd), kreeg begin dit jaar conditionele Europese registratie.¹ Tijdens het symposium werd de behoefte aan nieuwe behandelopties voor HER2-positieve borstkanker besproken en bediscussieerd in hoeverre de nieuwe ADC's hierin kunnen gaan voorzien.



Figuur 1. Waterfall plot van de tumorgrootte in DESTINY-Breast01. *n*=aantal patiënten, ORR=objectief responspercentage, CR=complete respons.⁶

Innovatief ADC-ontwerp

Prof. dr. Matthias Peipp (Kiel, Duitsland) schetste hoe innovatieve HER2-gerichte ADC's ontworpen worden om de beperkingen van eerdere ADC's, zoals bijvoorbeeld trastuzumab-emtansine (T-DM1), te overwinnen. Het ADC-concept is gebaseerd op *targeting* van een oppervlakteantigen op tumorcellen door middel van een antilichaam gericht tegen het betreffende antigen. Aan dit antilichaam zijn meerdere moleculen van een cytotoxisch middel als *payload* gebonden door middel van een linker. In het geval van T-DXd is de *payload* een topo-isomerase 1-remmer die tienmaal potenter is dan SN-38, de actieve metabooliet van irinotecan. Deze *payload* is via een stabiele linker aan een antilichaam met dezelfde aminozuursequentie als trastuzumab gebonden met een hoge *drug-antibody ratio* (DAR) van ongeveer acht (ter vergelijking, T-DM1 heeft een DAR van circa 3,6). Na binding van trastuzumab aan HER2 op het oppervlak van de tumorcel wordt het ADC-complex geïnternaliseerd en de cytotoxische *payload* intracellulair vrijgemaakt door enzymatische afsplitsing. Een belangrijke bijkomende eigenschap van T-DXd is het *bystander effect*, dat te danken is aan de hoge membraan-permeabiliteit van de gebruikte *payload*. Hierdoor kan de *payload*, nadat deze in een tumorcel is vrijgekomen,

gemakkelijk naburige tumorcellen binnendringen en doden, ook cellen met een lage HER2-expressie. Dit blijkt uit preklinisch onderzoek.²

Preklinisch onderzoek

Preklinisch onderzoek heeft goede antitumoractiviteit van T-DXd laten zien in diverse borstkankermodellen, waaronder tumoren met cellen met een lage of heterogene (zowel hoge als lage) HER2-expressie en HER2+ humane tumorxenograften met resistentie tegen T-DM1. T-DXd in combinatie met een anti-PD-1-checkpointremmer had een gunstig effect op de overleving van muizen met *wild-type* HER2+ tumorxenograften.²⁻⁵

Klinische activiteit

Prof. dr. Rupert Bartsch (Wenen, Oostenrijk) presenteerde de laatste interimanalyse van de DESTINY-Breast01 fase 2-studie met T-DXd bij HER2+, gemetastaseerde borstkanker (mBC). Alle 184 patiënten waren sterk voorbehandeld, mediaan met zes lijnen, waaronder in alle gevallen trastuzumab en T-DM1. Ondanks deze voorbehandelingen had de overgrote meerderheid van de 168 evalueerbare patiënten een afname van de tumorgrootte (zie *Figuur 1*), resulterend in een onafhankelijk bevestigd objectief responsper-

centage van 61,4% (twaalf patiënten hadden een complete respons), een

mediane progressievrije overleving van 19,4 maanden en een mediane gehele overleving van 24,6 maanden.⁶ Een andere opmerkelijke bevinding in

“Ondanks de voorbehandelingen had de overgrote meerderheid van de 168 evalueerbare patiënten een afname van de tumorgrootte”

in een gering aantal gevallen graad 3. Aandacht is nodig voor interstitiële longziekte (ILD) als bijwerking (totale incidentie 15,2%) met een mogelijk fataal beloop (2,7%). Daarom zijn aanbevelingen voor de monitoring van ILD geformuleerd en vervolgstappen indien zich ILD voordoet.¹

Op basis van bovenvermelde fase 2-resultaten heeft T-DXd in januari 2021 conditionele Europese registratie verkregen en is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde, HER2-positieve borstkanker die voorafgaand twee of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.¹

Diverse fase 3-studies bij mBC zijn gepland of in uitvoering, waaronder

DESTINY-Breast03 (NCT03529110), een gerandomiseerde studie van T-DXd versus T-DM1. Er wordt verder onderzoek verricht naar de activiteit van T-DXd op hersenmetastasen in de TUXEDO-1-studie (NCT04752059).

Daarnaast zal binnenkort de DESTINY-Breast12-studie (NCT04739761) van start gaan waarbij in een van de cohorten patiënten met hersenmetastasen geïncludeerd kunnen worden. Aan deze studie zullen drie Nederlandse centra deelnemen.

Vroege interventies

Het toxiciteitsprofiel van T-DXd bij mBC maakt dit middel ook interessant voor onderzoek in vroegere fasen van HER2+ borstkanker. Prof. dr. Sibylle Loibl (Neu Isenburg, Duitsland) schetste de huidige plaats van anti-HER2-therapie bij vroege borstkanker en mogelijkheden voor optimalisatie ervan. Deze ligt vooral in de (post-)neoadjuvante behandeling. Momenteel zijn trastuzumab (bij laag-risicopatiënten)

Commentaar



Joan Heijns, internist-oncoloog, Amphia, Breda

T-DXd lijkt een belangrijke aanwinst te worden voor patiënten met borstkanker. Het middel toont in de DESTINY-Breast01-studie indrukwekkende klinische activiteit in een sterk voorbehandelde patiëntenpopulatie met mBC.¹ De huidige resultaten qua effectiviteit zijn zelfs nog iets beter dan in het artikel dat Shanu Modi en collega's eind 2019 online hebben gepubliceerd.² De activiteit van T-DXd op hersenmetastasen - die vaak optreden bij HER2+ mBC - is een welkome eigenschap die we maar bij weinig andere middelen zien. Het is jammer dat T-DXd in Nederland, ondanks de Europese registratie en opname in de ABC5-richtlijn, momenteel niet vergoed wordt en dat er nog geen advies is van de NVMG-commissie BOM omdat de DESTINY-Breast01-studie een niet-gerandomiseerde fase 2-studie is. Wat dat betreft is het wachten kennelijk op de resultaten van gerandomiseerd fase 3-onderzoek. Ik heb goede hoop dat T-DXd het ook in fase 3 goed zal doen, gezien de spectaculaire fase 2-resultaten. Wij in Amphia gaan meedoen aan het fase 3-programma met T-DXd, zoals de DESTINY-Breast06 bij chemonaïeve, hormoonreceptor-positieve patiënten, maar dat is bij patiënten met lage HER2-expressie. Het idee is dat T-DXd interessant zou kunnen zijn voor deze populatie dankzij het *bystander effect*.

Innovatieve ADC's met deruxtecan als *payload* zijn ook interessant omdat ze met minder toxiciteit gepaard gaan. ILD is wel een aandachtspunt bij T-DXd. Het is belangrijk om alle betrokken collega's, inclusief de longartsen, bewust te maken van de mogelijkheid dat ILD optreedt. Als immuuncentrum hebben we al ruime ervaring in het omgaan met auto-immuunziekte en pneumonitis, die hierbij goed van pas komt.

Referenties

- Modi S, et al. SABCS 2020; PD3-06.
- Modi S, et al. N Engl J Med 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510

en trastuzumab + pertuzumab (bij hoog-risicopatiënten) in combinatie met chemotherapie de aanbevolen HER2-gerichte neoadjuvante behandelopties. De KRISTINE-studie heeft geen verschil in invasieve-ziektevrije overleving (iDFS) laten zien tussen pertuzumab + T-DM1 en pertuzumab + trastuzumab + chemotherapie als neoadjuvante behandeling.⁷ In het geval van residuele invasieve ziekte na chirurgie wordt deze gevolgd door adjuvant T-DM1. In de post-neoadjuvante setting was T-DM1 superieur aan trastuzumab op de driejaars-iDFS in de KATHERINE-studie.^{8,9} Om de iDFS in de post-neoadjuvante setting ook in de hoog-risicogroepen te verbeteren, worden verschillende mogelijkheden onderzocht, zoals de toevoeging van neratinib, tucatinib of atezolizumab aan T-DM1, en het gebruik van T-DXd in plaats van T-DM1. Dit laatste wordt onderzocht in de DESTINY-Breast05-studie (NCT 04622319) waaraan ook drie Nederlandse centra mee zullen doen.

ABC5-richtlijn

Prof. dr. Fatima Cardoso (Lissabon, Portugal) presenteerde de laatste update van de ESMO ABC5-richtlijn. Ten aanzien van de nieuwe generatie ADC's geldt dat T-DXd, in afwachting van fase 3-resultaten, hierin is opgenomen als mogelijke derdelijnsbehandeloptie voor HER2+ mBC.¹⁰

T-DXd wordt momenteel nog niet vergoed vanuit het basispakket van de zorgverzekering en is in de sluis geplaatst.¹¹ Daiichi Sankyo en AstraZeneca onderzoeken de mogelijkheden voor vergoeding.

Referenties

1. SmPC Enhertu. Te raadplegen via www.ema.europa.eu

2. Ogitani Y, et al. Cancer Sci 2016;107: 1039-46.

3. Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res 2016;22: 5097-108.

4. Nadal-Serrano M, et al. Cancers (Basel) 2020;12:670.

5. Tamura K, et al. Ann Oncol 2016;27:1-36.

6. Modi S, et al. SABCS 2020; PD3-06.

7. Hurvitz S, et al. J Clin Oncol 2019;37: 2206-16.

8. Von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2019; 380:617-28.

9. Loibl S, et al. Ann Oncol 2020;31 (suppl_2):S48-S53.

10. Cardoso F, et al. Ann Oncol 2020;31: 1623-49.

11. Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 8 februari 2021, kenmerk 1822738-218002-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met het toepassen van de sluis op tucatinib en trastuzumab deruxtecan. Te raadplegen via <https://www.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2021-7360.html>

Update MINDACT-studie levert nieuwe inzichten

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST

Vijf jaar geleden zijn de eerste resultaten van de MINDACT-studie gepresenteerd en gepubliceerd. Daarna ging de follow-up van de patiënten in de studie verder. Onlangs zijn de uitkomsten gepresenteerd en gepubliceerd in *The Lancet Oncology* na een mediane follow-up van 8,7 jaar. Dit leverde, behalve bevestiging van de eerdere uitkomsten, ook nieuwe inzichten op, vertelt moleculair bioloog prof. dr. Laura van 't Veer (San Francisco, Verenigde Staten).

De presentatie en aansluitende publicatie van de eerste uitkomsten van de internationale, multicenter MINDACT-studie, vijf jaar geleden, maakten één ding meteen duidelijk. Vrouwen met vroeg-stadium, klinisch hoog-risico borstkanker die volgens de MammaPrint een laag risico hebben op terugkeer van de ziekte hebben ook zonder adjuvante chemotherapie een gunstige prognose: 94,7% van hen was in de studie na vijf jaar nog vrij van afstandsmetastasen.¹ “Daarmee was de primaire uitkomstmaat van de studie behaald”, blikte Laura van 't Veer, een van de initiatiefnemers van de MINDACT-studie, terug. “Het primaire doel van de studie was namelijk om aan te tonen dat de vijfjaars-overleving zonder afstandsmetastasen bij vrouwen die volgens klinische criteria weliswaar een hoog risico hadden op terugkeer van ziekte, maar een laag risico hierop volgens de MammaPrint, zonder adjuvante behandeling met chemotherapie ongeveer 95% zou zijn, waarbij de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval hoger moest zijn dan 92%. En dat was dus het geval: de mediane overleving zonder afstandsmetastasen was na vijf jaar 94,7% met een betrouwbaarheidsinterval van 92,5% tot 96,2%.”

Het absolute verschil in vijfjaarsoverleving zonder afstandsmetastasen tussen vrouwen die wel en vrouwen die geen adjuvante chemotherapie hadden gekregen bedroeg ten tijde van de analyse in 2016 1,5%: 95,9% met adjuvante chemotherapie tegenover 94,4% zonder chemotherapie. Dit verschil van 1,5 procentpunten was, mede doordat de MINDACT-studie hiervoor niet gepowered was, niet statistisch significant. Vrij vertaald betekent dit dat adjuvante chemotherapie bij deze vrouwen na vijf jaar statistisch gezien geen significante winst in overleving zonder afstandsmetastasen oplevert. Terwijl de adjuvante chemotherapie wel bijwerkingen veroorzaakt.

Een bescheiden verschil

De analyse in 2016 vond plaats na een mediane follow-up van de patiënten van vijf jaar. Dat betekende dat 60% van hen minimaal vijf jaar was ge-

volgd. Uiteraard zijn de deelnemers daarna verder gevolgd. Dat heeft in februari 2020 geleid tot een nieuwe analyse van de studie, toen de mediane follow-up inmiddels 8,7 jaar bedroeg.² Anders gezegd: inmiddels was 92% van de deelnemers minstens vijf jaar gevolgd.

Van 't Veer: “De afstandsmetastase-vrije overleving na vijf jaar bij de vrouwen met een klinisch hoog en volgens MammaPrint laag risico die geen adjuvante chemotherapie kregen komt nu uit op 95,1%, met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van 93,1%. Een bevestiging dus van de conclusie vijf jaar geleden dat vrouwen met een laag risico volgens de MammaPrint ook zonder adjuvante chemotherapie een gunstige prognose hebben. Als we kijken naar het verschil tussen wel of geen chemotherapie in deze groep, zien we na acht jaar follow-

“De subanalyse laat zien dat bij vrouwen ouder dan 50 jaar adjuvante chemotherapie na acht jaar hoegenaamd geen winst oplevert in overleving zonder afstandsmetastasen”

up wel een groter verschil: met adjuvante chemotherapie 92,0% overleving zonder afstandsmetastasen tegenover 89,4% zonder adjuvante chemotherapie. Dat is een absoluut verschil van 2,6 procentpunten. Wat mij betreft nog steeds een bescheiden verschil als je de bijwerkingen van adjuvante chemotherapie in aanmerking neemt.”

50 jaar of jonger

Een verdere exploratieve analyse laat echter wel een opmerkelijk verschil zien, vertelt Van 't Veer. “We hebben de patiënten met een laag risico volgens MammaPrint en een hoog klinisch risico, bij elkaar ruim 1.300 patiënten, in de exploratieve analyse vervolgens onderverdeeld in twee leeftijdsgroepen: ouder dan 50 jaar en 50 jaar of jonger. Die verdeling hebben we gebruikt als proxy voor de verdeling in pre- en postmenopauzaal,

aangezien die status niet van alle deelnemers bekend was.” Deze subanalyse laat zien dat bij vrouwen ouder dan 50 jaar adjuvante chemotherapie na acht jaar hoegenaamd geen winst oplevert in overleving zonder afstandsmetastasen: 90,2% tegenover 90,0%. Bij vrouwen van 50 jaar of jonger, ongeveer 260 patiënten, is er wel een verschil: zonder adjuvante chemotherapie is na acht jaar de overleving zonder afstandsmetastasen 88,6% en met adjuvante chemotherapie 93,6%. Een absoluut verschil van vijf procentpunten.

Overigens is dit verschil door het lage aantal patiënten in deze groep niet statistisch significant. Maar de bevinding sluit wel mooi aan bij de uitkomsten van een subanalyse van de TAILOR-X-studie. Ook daarin zagen de onderzoekers bij vrouwen met een lage Oncotype-DX-score en een hoog

klinisch risico wel winst van adjuvante chemotherapie als zij jonger waren dan 50 jaar of premenopauzaal, en geen winst bij vrouwen van 50 jaar en ouder of postmenopauzaal.³ “Mogelijk is de winst van de adjuvante chemotherapie bij deze jonge vrouwen toe te schrijven aan de ovariumonderdrukkende werking die de chemotherapie ook heeft. Het is namelijk onwaarschijnlijk dat de directe cytotoxische werking van chemotherapie verschillend zou zijn bij pre- versus postmenopauzale vrouwen. We zagen in de MINDACT-studie bovendien dat slechts een kleine minderheid van alle jonge patiënten ovariumonderdrukken- de therapie had gekregen. Dit roept dan weer de vraag op of de prognose van jonge vrouwen met een laag risico volgens de MammaPrint verder verbeterd kan worden door ovariumonderdrukkende therapie te geven. Dat moet verder onderzocht worden.”

Klinisch laag risico

Een andere exploratieve subanalyse van de MINDACT concentreert zich op de subgroep van patiënten met een klinisch laag risico op terugkeer van de ziekte (n=3.337). Deze patiënten komen in de Nederlandse klinische praktijk niet in aanmerking voor een MammaPrint en krijgen doorgaans geen adjuvante chemotherapie geadviseerd, maar wel adjuvante endocriene therapie indien de tumor hormoonreceptor-positief is. In de MINDACT-studie is bij deze patiënten wel een MammaPrint uitgevoerd: 2.745 patiënten hadden ook op basis van hun MammaPrint een laag risico op afstandsmetastasen en 592 een hoog risico. “Na acht jaar follow-up van deze patiënten is de overleving zonder afstandsmetastasen iets beter bij de patiënten met een laag risico volgens MammaPrint dan bij de patiënten met een hoog risico volgens MammaPrint: 94,7% tegenover 91,1%. Adjuvante chemotherapie verbetert bij de patiënten met een hoog risico volgens MammaPrint de overleving zonder afstandsmetastasen na acht jaar met 1,5 procentpunten: van 90,8% naar 92,3%.

Dit roept de vraag op of voor de patiënten met een klinisch laag risico en MammaPrint hoog risico adjuvante chemotherapie zinvol is. De MINDACT-studie alleen kan hierop geen antwoord geven. We moeten kijken of aanvullende karakteristieken en/of parameters kunnen voorspellen welke vrouwen uit deze subgroep wel en welke geen baat zullen hebben bij adjuvante chemotherapie. We zagen overigens ook in deze subgroep dat leeftijd een rol speelt. De vrouwen van 50 jaar of jonger hebben meer baat bij de adjuvante chemotherapie dan de vrouwen ouder dan 50 jaar. Net als in de eerder besproken exploratieve analyse was dit verschil niet significant, mede door de kleine aantallen. Het geeft wel aan dat de MINDACT-studie niet alleen veel harde uitkomsten levert die direct toepasbaar zijn in de dagelijkse klinische praktijk, maar dat de studie ook hypothese genererend is en daarmee een aanzet geeft tot nieuwe studies.”

Referenties

1. Cardoso F, et al. N Engl J Med 2016;375: 717-29.

2. Piccart M, et al. Lancet Oncol 2021;22: 476-88.

3. Sparano JA, et al. N Engl J Med 2019;2380: 2395-405.

ADVERTORIAL

Talazoparib bij gemetastaseerd, kiembaan-*BRCA*-gemuteerd mammacarcinoom

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE TEKST WERD MOGELIJK GEMAAKT DOOR EEN FINANCIËLE BIJDRAGE VAN PFIZER.

De EMBRACA-studie onderzocht de effectiviteit van de PARP-remmer talazoparib als behandeling voor vrouwen met kiembaan-*BRCA*-gemuteerd, gemetastaseerd mammacarcinoom. Dr. Aafke Honkoop, internist-oncoloog in Isala te Zwolle en tot voor kort voorzitter van de NABON, licht de uitkomsten toe.

PARP-remmers blokkeren de werking van het eiwit poly-ADP-ribose-polymerase, kortweg PARP. Dit eiwit heeft diverse taken in de cel, waaronder het herstellen van enkelstrengs DNA-breken. Dergelijke breken in het DNA ontstaan spontaan, of onder invloed van UV-straling, radio- of chemotherapie. Het ontstaan van enkelstrengs DNA-breken is op zich geen ramp voor de cel. Ook als ze niet gerepareerd worden. Na duplicatie van het DNA ontstaat er weliswaar een dubbelstrengs breuk, maar de cel beschikt ook over een mechanisme dat dubbelstrengs DNA-breken kan repareren, de zogeheten homologe recombinatie. Bij die homologe recombinatie zijn tal van eiwitten betrokken, waarvan *BRCA1* en -2 de bekendste zijn. Functioneert een van deze eiwitten - als gevolg van een erfelijke of somatische mutatie in het gen - niet naar behoren, dan is er sprake van homologe recombinatiedeficiëntie, kortweg HRD. Cellen met HRD zijn voor de integriteit van hun DNA volkomen afhankelijk van PARP. Blokkeer je in deze cellen de werking van PARP, dan zullen de cellen niet lang overleven. Daarnaast blokkeren PARP-remmers niet alleen de werking van PARP, maar kunnen ook de binding van PARP aan enkelstrengs DNA-breken stabiliseren. Ook dit mechanisme van *PARP-trapping* draagt bij aan de celdood. De mate waarin de verschillende PARP-remmers *PARP-trapping* induceren verschilt.¹

Effectiviteit en veiligheid

De EMBRACA-studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van de PARP-remmer talazoparib bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd, HER2-negatief mammacarcinoom bij wie een kiembaanmutatie in *BRCA1* of -2 is aangetoond en die met maximaal drie lijnen chemotherapie waren behandeld (ongeveer een derde van de geïncludeerde patiënten had bij inclusie nog geen systemische behandeling wegens gevorderd/gemetastaseerd

de ziekte gehad).²

Aafke Honkoop: “In deze grote, multicenter fase 3-studie zijn 431 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar een behandeling met talazoparib, 1 mg per dag, of chemotherapie naar keuze van de behandelaar. Eerdere (neo)adjuvante, platinumbevattende chemotherapie was toegestaan mits er een minimaal ziektevrij interval was van zes maanden na de laatste gift. Ook in de gemetastaseerde setting was eerdere platinumbevattende chemotherapie toegestaan, mits er geen ziektepro-



Aafke Honkoop (foto: © Jeroen van Kooten)

gressie was vastgesteld binnen acht weken na de laatste toediening van deze behandeling. Voor patiënten met hormoonpositieve ziekte was geen limiet aan het aantal voorgaande anti-hormonale behandelingen.” De behandeling werd gecontinueerd tot het ontstaan van progressie of stoppen wegens (te) ernstige bijwerkingen. Cross-over van chemotherapie naar talazoparib was niet toegestaan. Wel kreeg 80% van de patiënten in de talazoparibarm en 76% van de patiënten in de chemotherapiearm na progressie één of meer aanvullende behandelingen, waaronder een andere PARP-remmer olaparib (3% van de patiënten in

de talazoparibarm, 25% van de patiënten in de chemotherapiearm).

Overleving

De primaire uitkomstmaat van EMBRACA was de (radiologisch vastgestelde) progressievrije overleving (PFS). “Na een mediane follow-up van 11,2 maanden bedroeg de mediane PFS 8,6 maanden bij behandeling met talazoparib tegenover 5,6 maanden bij behandeling met chemotherapie.¹ Dit verschil is statistisch significant en leidt tot een HR van 0,54. Ook was het percentage patiënten dat een respons op de behandeling vertoonde significant hoger bij behandeling met talazoparib dan bij behandeling met chemotherapie: 63% tegenover 27%. Op basis van deze uitkomsten heeft de EMA talazoparib goedgekeurd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met HER2-negatief, lokaal ge-

metastaseerd of gemetastaseerd mammacarcinoom met een kiembaan-*BRCA1/2*-mutatie.³ De uitkomsten van de EMBRACA-studie voldoen ook aan de PASKWIL-criteria, wat heeft geleid tot een positief advies van de NVMO-commissie BOM voor deze indicatie.”⁴ Recent zijn ook de uitkomsten gepubliceerd ten aanzien van de algehele overleving (OS) na een mediane follow-up van respectievelijk 45 maanden voor de patiënten in de talazoparibarm en 37 maanden voor de patiënten in de chemotherapiearm.⁵ Honkoop: “De mediane OS was nagenoeg identiek voor beide studiearmen: 19,3 maanden tegenover 19,9 maanden,

HR 0,85. Dat er geen verschil is tussen de twee behandelarmen is deels toe te schrijven aan het effect van de aanvullende behandelingen na progressie. Zo is een derde van de patiënten in de chemotherapiearm na progressie behandeld met olaparib, veliparib of talazoparib, dus eveneens met een PARP-

Kwaliteit van leven

Gedurende de duur van de EMBRACA-studie werd de kwaliteit van leven van de patiënten systematisch in kaart gebracht met behulp van algehele en borstsymptoomspecifieke kwaliteit-van-levenvragenlijsten (respectievelijk EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-BR23).^{*}

“Dat liet zien dat de behandeling met talazoparib leidde tot een significant betere kwaliteit van leven dan de behandeling met chemotherapie. Bij de patiënten die met talazoparib werden behandeld, duurde het bovendien significant langer totdat er klinisch relevante achteruitgang in de kwaliteit van leven optrad. Bij de behandeling met chemotherapie was de kwaliteit van leven na ruim zes maanden bij de helft van de patiënten klinisch verslechterd, terwijl het bij behandeling met talazoparib ruim 26 maanden duurde totdat deze bij de helft van de patiënten klinisch was verslechterd.”⁵

Dit ondanks het feit dat de behandeling met talazoparib gepaard ging met meer hematologische bijwerkingen, met name anemie, neutropenie en trombocytopenie: 55% bij behandeling met talazoparib tegenover 38% bij behandeling met chemotherapie.² Andere geobserveerde bijwerkingen van talazoparib zijn vermoeidheid, misselijkheid en smaakverlies. Behandeling met

talazoparib leidde echter niet frequenter tot stoppen met de therapie wegens bijwerkingen; van de patiënten die behandeld werden met talazoparib stopte 5,9% de behandeling wegens bijwerkingen tegenover 8,7% van de patiënten die werden behandeld met chemotherapie.

“In de dagelijkse klinische praktijk is zeker een plaats voor het gebruik van talazoparib”

Plaats in dagelijkse praktijk

Alles op een rijtje zettend, stelt Honkoop dat er in de dagelijkse klinische praktijk zeker een plaats is voor het gebruik van talazoparib. “Naast de langere PFS is hierbij met name de significant betere kwaliteit van leven een belangrijk pluspunt. De bijwerkingen zijn namelijk vaak goed op te vangen door een tijdelijke verlaging van de dosis. De bijwerkingen zijn bovendien meestal kortdurend en treden dan op in het begin van de behandeling. Ik zou natuurlijk graag ook een betere OS hebben gezien, maar dat is in studies bij patiënten met gevorderd/gemetastaseerd mammacarcinoom met veel behandellijnen altijd lastig aan te tonen. Ten slotte maakt het feit dat het een orale therapie betreft dat de patiënt minder frequent naar het ziekenhuis hoeft te komen. Dat sluit mooi aan bij het huidige streven naar behandelen op afstand.”

Referenties

1. Murai J, et al. Annu Rev Cancer Biol 2019; 3:131-50.
2. Litton JK, et al. N Engl J Med 2018;379: 753-63.
3. Samenvatting van productkenmerken talazoparib. Te raadplegen via www.ema.europa.eu
4. NVMO-commissie BOM. Medische Oncologie 2019; 9: 27-30.
5. Litton JK, et al. Ann Oncol 2020;31:1526-35.

^{*} Patient reported outcomes zijn opgenomen als prespecified exploratory uitkomstmaat in een open-label onderzoek; de betreffende analyses zijn voorafgaand aan het onderzoek gespecificeerd en meegenomen in het ontwerp van het onderzoek, echter is er geen aanpassing gedaan voor multiplicity.

Zie voor de meest voorkomende bijwerkingen van Talzenna de verkorte samenvatting van de productkenmerken Talzenna op pagina 22 van deze uitgave.

Betere behandeling van pancreascarcinoom

DR. DIANA DE VELD, WETENSCHAPSJOURNALIST

Zijn oratie laat nog even op zich wachten - die volgt namelijk pas wanneer de coronamaatregelen een grote bijeenkomst niet langer onmogelijk maken. “Het liefste natuurlijk een live oratie in plaats van online”, zegt hepato-pancreato-biliair chirurg prof. dr. Hjalmar van Santvoort (UMC Utrecht en St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein). Per 1 augustus 2020 werd hij aan de Universiteit Utrecht benoemd tot hoogleraar Chirurgie, met als focus pancreas-aandoeningen.

Binnen zijn aanstelling als hoogleraar zal Hjalmar van Santvoort zijn onderzoek van de afgelopen jaren naar benigne en maligne aandoeningen van de pancreas voortzetten. “Bij de maligniteiten zijn dat naast pancreascarcinoom ook periampullaire carcinomen, zoals van de papil van Vater, het duodenum en de distale galweg”, vertelt hij. Een belangrijk deel van zijn onderzoek draait om complicaties na pancreaschirurgie. “De meest uitgevoerde pancreasoperatie is de Whipple, oftewel resectie van de kop van de pancreas. De chirurg sluit daarbij een stuk dunne darm aan op respectievelijk de alvleesklier, de galweg en de maag. Van oudsher was dit een zware operatie - en vergeleken met andere buikoperaties is dat nog steeds zo, maar tegenwoordig zijn de uitkomsten gelukkig goed”, merkt de hoogleraar op. “Het risico op ernstige complicaties is in Nederland flink gedaald en de sterfte daalde zelfs van vroeger 10% naar nu 1-2%. Dat komt doordat we patiënten nu behandelen in gespecialiseerde centra met veel aandacht voor nazorg.”

Naadlekkage

Van Santvoorts onderzoek richt zich onder meer op het verder verlagen van het risico op complicaties en het snel signaleren én behandelen ervan. “Bij tot 30% van de patiënten ontstaan na de operatie naadlekkages bij de verbindingen”, vertelt Van Santvoort. “Met name de verbinding van de dunne darm met de zachte, kwetsbare alvleesklier gaat vaak lekken.” Zonder snelle behandeling, zoals het plaatsen van een drain en toediening van antibiotica, kan een naadlekkage ernstige problemen veroorzaken. Soms is dan zelfs een heroperatie nodig om het gehele pancreas te verwijderen, met alle gevolgen van dien. “Uit ons onderzoek blijkt echter dat je een naadlekkage al kunt opsporen voordat een patiënt echt ziek wordt”, licht de chirurg toe. “Het gaat om signalen zoals een versnelde hartslag, lichte koorts en ontstekingswaarden die een beetje stijgen. Als je in dat stadium een scan maakt, kun je met ervaren radiologen subtiele tekenen van naadlekkage herkennen en vervolgens vroeg ingrijpen.”

Snel ingrijpen

Van Santvoort en collega’s voerden een grote studie uit naar vroege detectie en behandeling. Alle Nederlandse ziekenhuizen die zijn aangesloten bij de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG) werkten mee. “We ontwikkelden een algoritme dat stapsgewijs werd uitgerold via een speciale smartphone-app. Daarmee kun je aan het ziekenhuisbed informatie over de patiënt invoeren, denk aan bloeddruk, pols, lichamelijk onderzoek en bloeduitslagen. De app kan vervolgens bij verdenking op naadlekkage adviseren een scan te maken en antibiotica te starten.” De studie is afgerond en verliep heel goed, de

publicatie moet nog volgen.

Zou het niet zinnig zijn om bij iedere patiënt na chirurgie een scan uit te voeren, aangezien naadlekkages bij een op de tien patiënten optreden? “Dat is een terechte vraag, maar er zitten wat haken en ogen aan”, antwoordt Van Santvoort. “Ten eerste voelen veel artsen een weerstand om iemand te behandelen die niet ziek is. Daarnaast is er een gevaar van overbehandeling: een beginnende naadlekkage kan ook zonder ingrijpen herstellen. Dan heeft de patiënt voor niets een drain gekregen en ligt misschien wat langer in het ziekenhuis. Het is daarom beter om alleen een scan uit te voeren als je

Hjalmar van Santvoort (foto: © Marlou Pulles)



al signalen hebt dat er wat mis is. Zie je dan inderdaad naadlekkage, dan zou ik zeker ingrijpen: je kunt ermee voorkomen dat iemand levensbedreigend ziek wordt. Dat weegt wat mij betreft op tegen het risico van overbehandeling.”

Premaligne afwijkingen

Een andere situatie waarbij overbehandeling op de loer ligt, is die van patiënten met een potentiële premaligne afwijking. “Het gaat dan om pancreascysten”, verklaart de chirurg. “Die zien we steeds vaker. Ze komen meestal bij toeval aan het licht, bijvoorbeeld wanneer iemand na een fietsongeluk een CT-scan ondergaat.” Pancreascysten kunnen erg verschillen. “De ene cyste is volstrekt onschuldig, de andere kan kwaadaardig worden. Je wilt natuurlijk weten wie je preventief moet opereren en wie niet. Ook daar doen wij onderzoek naar.” Van Santvoort vertelt over factoren die helpen de kans op premaligniteit in te schatten, waaronder bepaalde kenmerken op de scan, tumormarkers in het bloed en of de cyste klachten geeft. “Een probleem is dat gegevens uit wetenschappelijk onderzoek alleen afkomstig zijn van mensen die geoperreed zijn, omdat je alleen dán het weefsel onder de microscoop kunt onderzoeken. Maar dat is een geselecteerde groep met waarschijnlijk relatief verdachte afwijkingen. We zullen het risico dus wellicht overschatten.” Reden om terughoudend te zijn met chirurgie? “Ja, maar daar staat tegenover dat de impact van pancreascarcinoom heel groot is. Bij de afweging zal je ook kijken naar wie je voor je hebt: ouderen met veel bijkomende gezondheidsproblemen opereer je minder snel dan iemand met nog een heel leven voor zich. Bij die laatste groep ligt het emotioneel ingewikkeld, maar daar kan een operatie zeker de investering waard zijn”, vindt hij.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **ENHERTU® 100 mg** poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **Samenstelling:** iedere injectieflaas met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan. **Indicaties:** Enherthu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-resecteerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand twee of meer behandelingscycli op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. **Dosering en toedieningswijze:** de aanbevolen dosis Enherthu is 5,4 mg/kg, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De initiële dosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten. Als de vorige infusie goed werd verdragen, mogen daaropvolgende doses Enherthu worden toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten. Anti-emetica kunnen als profylaxe of behandeling worden toegediend in overeenstemming met de lokale medische praktijk, naargelang de patiënt die verdraagt. De infusiesnelheid van Enherthu moet worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt. Enherthu moet definitief worden gestaakt in geval van ernstige reacties op de infusie. De behandeling van bijwerkingen kan een dosisverlaging of een tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling met Enherthu vereisen. Na een dosisverlaging mag de dosis Enherthu niet opnieuw worden verhoogd. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enherthu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine. **Terugvinden herkomst:** Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enherthu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine. **Interstitiële longziekte/pneumonitis:** gevallen van interstitiële longziekte (ILD), en/of pneumonitis, zijn gemeld met Enherthu. Gevallen met fatale afloop zijn waargenomen. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze onmiddellijke melding moeten maken van hoesten, dyspneu, koorts en/of nieuwe of ergere ademhalingsproblemen. Patiënten moeten worden gemonitord voor tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis. Aanwijzingen voor ILD/pneumonitis moeten onmiddellijk worden onderzocht. Patiënten bij wie ILD/pneumonitis wordt vermoed, moeten worden geëvalueerd met behulp van radiologische beeldvorming, bij voorkeur een CT-scan (computertomografie). Raadpleging van een longarts moet worden overwogen. **Neutropenie:** in klinisch onderzoek met Enherthu zijn gevallen van neutropenie, waaronder febrile neutropenie, gemeld. Vóór het instellen van een behandeling met Enherthu en vóór elke toediening, en wanneer dit klinisch is aangewezen, moet er een volledig bloedbeeld worden bepaald. Afhankelijk van de ernst van de neutropenie kan het nodig zijn de toediening van Enherthu te onderbreken of de dosis ervan te verlagen. **Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie:** een verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) is waargenomen met anti-HER2-therapieën. Er zijn geen verlagingen van de LVEF tot lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde waargenomen. De behandeling met Enherthu is niet onderzocht bij patiënten met een LVEF lager dan 50% voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Standaardhartfunctietests (echocardiogram of MUGA-scan) moeten plaatsvinden voor de beoordeling van de LVEF voordat een behandeling van Enherthu wordt ingesteld en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd. De behandeling met Enherthu moet definitief worden stopgezet als een LVEF lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde wordt bevestigd. De behandeling met Enherthu moet definitief worden stopgezet bij patiënten met symptomatisch congestief hartfalen (CHF). **Embryofoetale toxiciteit:** Enherthu kan schadelijke effecten hebben op een foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met Enherthu in te stellen. De patiënt moet worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd dat zij effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Enherthu. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten worden geadviseerd dat zij effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling met Enherthu en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Enherthu. **Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis:** Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een matige leverfunctiestoornis en er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Omdat het metabolisme en de uitscheiding via de gal de belangrijkste routes zijn voor uitscheiding van de topo-isomerase I-remmer, DXd, moet Enherthu met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis. **Bijwerkingen:** zeer vaak (>1/10): bovenste-luchtweginfectie, neutropenie, anemie, leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie, hypokaliëmie, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, drooggoeg, interstitiële longziekte, dyspneu, hoesten, bloedneus, nausea, braken, diarree, abdominale pijn, constipatie, stomatitis, dyspepsie, alopecia, rash, vermoeidheid, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, ejactiëfractie verlaagd. **Vaak (>1/100, <10):** febrile neutropenie, infusiesgerelateerde bijwerkingen. **Farmacotherapeutische groep:** trastuzumab-deruxtecan, ATC-code: L01XC41. **Andere informatie:** Enkel beschikbaar op medisch voorschrift. Lees aandachtig de bijsluiters vooraleer Enherthu voor te schrijven. **Datum van herziening van de tekst:** 02/2021. **Daichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany.** DS8/21/0018 Date of last review 03/2021.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken Retsevmo®

Naam en farmaceutische vorm: Retsevmo 40 mg harde capsules; Retsevmo 80 mg harde capsules. **Samenstelling:** Elke harde capsule bevat 40 mg selipercatinib resp. 80 mg selipercatinib. **Farmacotherapeutische groep:** oncolytica, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX22. **Indicaties:** Gevorderd RET-fusiepositief niet-kleineellig longcarcinoom (NSCLC) dat systemische therapie vereist na eerdere behandeling met immunotherapie en/of chemotherapie gebaseerd op platina. Gevorderd RET-fusiepositief schildklierkarcinoom dat systemische therapie vereist na eerdere behandeling met sorafenib en/of lenvatinib. Retsevmo is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met gevorderd RET-gemuteerd medullair schildklierkarcinoom (MTC) dat systemische therapie vereist na eerdere behandeling met cabozantinib en/of vandetanib. **Dosering:** Behandeling met Retsevmo moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de oncologie. Voordat met de behandeling met Retsevmo wordt begonnen moet de aanwezigheid van een RET-genfusie (NSCLC en niet-medullair schildklierkarcinoom) of -mutatie (MTC) via een gevalideerde test worden bevestigd. De aanbevolen dosis Retsevmo, gebaseerd op het lichaamsgewicht, is bij minder dan 50 kg: 120 mg tweemaal daags; bij 50 kg of meer: 160 mg tweemaal daags. Als een patiënt braakt of een dosis mist, moet de patiënt worden geïnstrueerd om de volgende dosis op het volgende geplande moment in te nemen; er moet niet een extra dosis worden ingenomen. De behandeling moet worden voortgezet tot aan ziekteprogressie of niet-verdraagbare toxiciteit. De huidige dosis selipercatinib moet met 50% worden verminderd als tegelijkertijd een sterke CYP3A4-remmer wordt toegediend. Als de CYP3A4-remmer wordt gestopt moet de dosering selipercatinib worden verhoogd (na 3-5 keer de halwaardetijd van de remmer) naar de dosis die werd genomen voordat met de remmer werd gestart. Om bepaalde bijwerkingen op te vangen, kan het nodig zijn de toediening te onderbreken en/of de dosis te verlagen. Voor doseringsadviezen bij achtereenvolgens verhoogd ALAT of ASAT, overgevoeligheid, verlenging QT-interval, hypertensie, hemorrhagische voorvallen, andere bijwerkingen: zie de vigerende versie van de samenvatting van de productkenmerken. Voor toepassing bij ouderen, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een leverfunctiestoornis, pediatrische patiënten: zie de vigerende versie van de samenvatting van de productkenmerken. **Wijze van toediening:** retsevmo is voor oraal gebruik. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Actieve infecties van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen:** ALAT en ASAT moeten worden gevolgd voordat met de therapie met selipercatinib wordt gestart, elke 2 weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, maandelijks gedurende de volgende 3 maanden, of anders zoals klinisch aangewezen. Gebaseerd op de mate van verhogingen van ALAT of ASAT kan aanpassing van de dosering van selipercatinib vereist zijn. De bloeddruk van de patiënt moet worden gecontroleerd voordat met de therapie met selipercatinib wordt gestart, gedurende de behandeling en behandeld met standaard antihypertensieve therapie, zoals benodigd. Gebaseerd op de mate van bloeddrukverhoging kan aanpassing van de dosering van selipercatinib vereist zijn. Er moet permanent met selipercatinib worden gestopt als medisch relevante hypertensie niet onder controle kan worden gebracht met antihypertensieve therapie. Selipercatinib met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met aandoeningen zoals congenitaal lang-QT-syndroom of verworven lang-QT-syndroom of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën. Patiënten moeten een QTcF-interval ≤ 470 ms hebben en serum-elektrolyten binnen de normale bereiksgrenzen voordat met de behandeling met selipercatinib wordt gestart. Het electrocardiogram en serum-elektrolyten moeten worden gevolgd bij alle patiënten na week 1 van de behandeling met selipercatinib, ten minste maandelijks gedurende de eerste 6 maanden of anders zoals klinisch aangewezen, waarbij de frequentie wordt bijgesteld op basis van risicofactoren als diarree, braken en/of misselijkheid. Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten worden met selipercatinib wordt gestart en gedurende de behandeling worden gecorrigeerd. Monitor het QT-interval met behulp van ECG's frequenter bij patiënten die gelijktijdig een behandeling nodig hebben waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt. Onderbreken of aanpassen van de dosering selipercatinib kan vereist zijn. Overgevoeligheid is gemeld bij patiënten die selipercatinib kregen, waarbij het merendeel van de waargenomen voorvallen optrad bij patiënten met NSCLC die eerder werden behandeld met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie. De klachten en verschijnselen van overgevoeligheid omvatten koorts, huiduitslag en gewichts- of spierpijn met gelijktijdige daling van het aantal bloedplaatjes of verhoogde aminotransferasen. Stel de volgende dosis selipercatinib uit als overgevoeligheid optreedt en start met een behandeling met steroïden. Gebaseerd op de graad van de overgevoeligheidsreacties kan aanpassing van de dosering van selipercatinib vereist zijn. Er moet worden doorgegaan met steroïden totdat de beoogde dosering is bereikt, waarna deze kunnen worden afgebouwd. Er moet permanent met selipercatinib worden gestopt als de overgevoeligheid terugkomt. Ernstige hemorrhagische voorvallen, waaronder gevallen van fatale bloedingen, zijn gemeld bij patiënten die selipercatinib kregen. Er moet permanent met selipercatinib worden gestopt bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende bloeding. **Interacties:** Het metabolisme van selipercatinib verloopt via CYP3A4. Hierdoor kunnen geneesmiddelen die de CYP3A4-enzymactiviteit beïnvloeden de farmacocinetiek van selipercatinib veranderen. Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP2C8-substraten moet worden vermeden. Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A4-substraten moet worden vermeden. Selipercatinib is *in vitro* een remmer van P-gp en BCRP. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen als een P-gp-substraat (bijv. fexofenadine, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, saxagliptine) wordt gebruikt. **Zwangerschap en borstvoeding:** Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selipercatinib zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Mannen met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selipercatinib effectieve anticonceptie gebruiken. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van selipercatinib bij zwangere vrouwen. Retsevmo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Retsevmo en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis. Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van selipercatinib op de vruchtbaarheid. Zowel de man als de vrouw moeten vóór de behandeling advies inwinnen over het behoud van de vruchtbaarheid. **Bijwerkingen:** zeer vaak (≥ 1/10): verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, elektrocardiogram QT verlengd, hypertensie, abdominale pijn, diarree, nausea, braken, constipatie, droge mond, rash, pyrexie, vermoeidheid, oedeem, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, plaatjes verlaagd, lymfocytentelling verlaagd, magnesium verlaagd, creatinine verhoogd, hemorragie

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.



PP-SE-NL-0100



Selecteren voor chirurgie

Ook bij de behandeling van pancreascarcinomen spelen zulke overwegingen. “Grofweg komt maar 20% van de patiënten in aanmerking voor chirurgie, mede doordat er vaak al uitzaaiingen zijn”, zegt Van Santvoort. “Maar bij een deel van die patiënten die je opereert, eventueel na een voorbehandeling met chemotherapie om de tumor te verkleinen, komt de ziekte heel snel terug. Die patiënten zou je achteraf bezien liever niet geopereerd hebben - kwaliteit van leven weegt

dan zwaarder. Aan de andere kant zijn er ook patiënten die we nu niet opereren, maar die er misschien wél baat bij zouden hebben. Denk aan patiënten met uitzaaiingen die uitstekend reageren op chemotherapie en heel lang stabiel blijven.”

Nieuwe scantechnologieën kunnen mogelijk helpen om beter te bepalen wie wel of niet baat heeft bij chirurgie. “We werken hier onder meer aan met prof. dr. Dennis Klomp van het UMC Utrecht, die 7 Tesla-MRI’s ontwikkelt. Daarmee kun je in de toe-

komst niet alleen anatomische structuren, maar ook metabole activiteit in beeld brengen. Zo proberen we vitaal tumorweefsel te onderscheiden van weefsel dat is afgestorven na de chemotherapie. Misschien zou je dat kunnen gebruiken om alsnog te opereren als blijkt dat de tumor goed reageert op chemotherapie.”

Intensieve regionale samenwerking

Alle patiënten met een hoog-complexe

tumor in de buik uit de regio Midden-Nederland (Oncomid) worden behandeld door het Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht (RAKU). Hierin participeren naast het St. Antonius Ziekenhuis en UMC Utrecht ook het Meander Medisch Centrum in Amersfoort, het Diaconessenhuis in Utrecht, het Ziekenhuis Rivierenland in Tiel en Ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede.

RAKU begon vijf jaar terug, mede naar aanleiding van de volumennormen voor buikoperaties. “We zijn daarbij verder

gegaan dan het simpelweg verdelen van zorg tussen de ziekenhuizen: we hebben regionale, multidisciplinaire expertteams gevormd. “Wekelijks is er een multidisciplinair overleg waarbij chirurgen, internist-oncologen, pathologen, radiologen en mdl-artsen uit de verschillende ziekenhuizen alle nieuwe patiënten uit de hele regio bespreken. Zij bepalen gezamenlijk het behandelbeleid. De behandelend arts is hier zelf bij aanwezig, bepaalt mee en bespreekt vervolgens het voorgestelde behandelplan met de patiënt.”

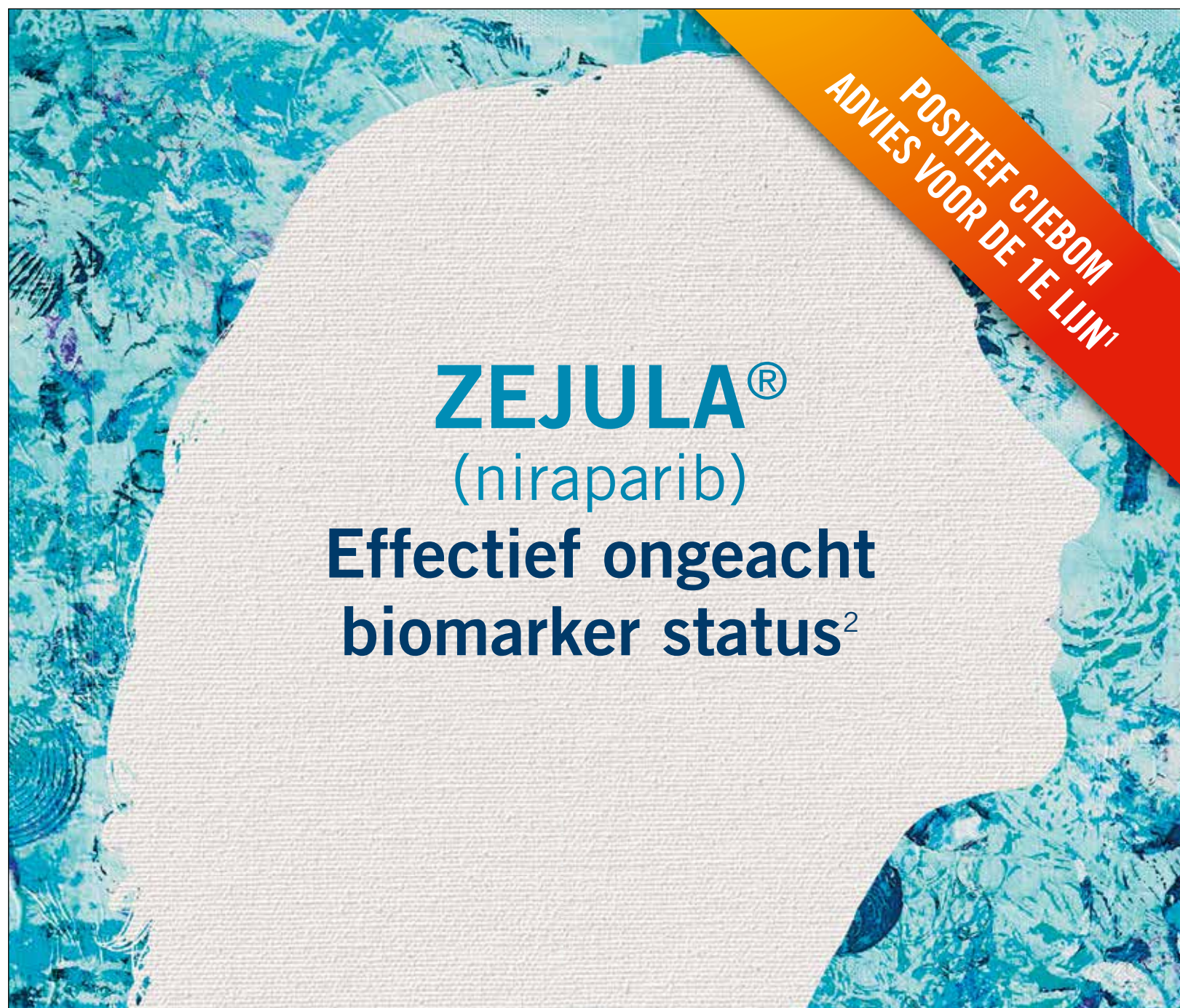
De meeste zorg, zoals chemotherapie en controles, krijgt de patiënt gewoon in zijn eigen ziekenhuis. Maar als een operatie onderdeel uitmaakt van het behandelplan, dan vindt die plaats op een specifieke locatie door het team van chirurgen uit meerdere ziekenhuizen. Zo vinden bijvoorbeeld alle pancreasoperaties plaats in het St. Antonius Ziekenhuis, deels met behulp van een operatie-robot. “Doordat alle professionals in de hele keten hierdoor veel ervaring opbouwen met een bepaalde operatie, kun je bijvoorbeeld complicaties beter herkennen en behandelen. Zo verbeteren we de zorg”, aldus Van Santvoort.

De chirurg ziet ook veel andere voordelen aan deze werkwijze. “Je kunt de kennis en expertise van iedereen uit de hele regio gebruiken, en je behoudt ook kennis. Ziekenhuizen krijgen hun patiënten na behandeling door het expertteam weer terug en zijn daarvoor goed op de hoogte, waardoor ze niet voor verrassingen staan als een patiënt zich bijvoorbeeld meldt op de Spoedeisende Hulp. De werkwijze is ook efficiënter. Zo hebben we de scanprotocollen overall geharmoniseerd, waardoor scans bij beoordeling tijdens het multidisciplinair overleg niet overgedaan hoeven te worden. Dat scheelt tijd en verbetert de zorgkwaliteit.”

Vooruitgang boeken

Inmiddels voert het RAKU meer dan 150 pancreasoperaties per jaar uit. “Daarmee zijn we hiervoor het grootste ziekenhuis van Nederland. Dat is natuurlijk geen doel op zich, het gaat om de kwaliteit van zorg. Die is echt verbeterd doordat we deze operatie nu zo veel uitvoeren: we zien minder complicaties en sterfte. Daarnaast kunnen we sneller behandelen door de korte lijnen en het efficiënt benutten van alle capaciteit in de verschillende ziekenhuizen.”

Van Santvoort ervaart het deel uitmaken van een groot team van chirurgen en andere specialisten, verpleegkundig specialisten en onderzoekers in de regio als ontzettend inspirerend en waardevol. “Dankzij de samenwerking kan ik me echt vastbijten in één onderwerp, in dit geval pancreaskanker. Zo kunnen we echt vooruitgang boeken in de zorg en goed wetenschappelijk onderzoek verrichten.”



Zejula:

- De enige eenmaaldaagse PARPi goedgekeurd als monotherapie voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling voor platinagevoelige eierstokkanker, ongeacht biomarker status^{2,3,4*}
- Tevens geregistreerd voor onderhoudsbehandeling van platinagevoelige recidiverende eierstokkanker, ongeacht biomarker status^{2*}

Once-daily oral
Zejula®
niraparib
capsules 100 mg



Referenties:

1. nvmo.org/bom/ feb. 2021 2. Zejula SmPC. 2020; 3. Olaparib, SmPC download 21-09-2020; 4. Rucaparib, SmPC download 21-09-2020

* Voor de volledige registratietekst zie Zejula SmPC 2020 www.ema.europa.eu. Volledig overzicht van de bijwerkingen, zie VPI elders in dit blad. Prod. februari. PM-NL-NRP-ADVT-210004

Laparoscopische maag-resectie veilig alternatief voor open resectie

DR. MARTEN DOOPER, WETENSCHAPSJOURNALIST

Bij maagresecties wegens gevorderd maagcarcinoom voert de laparoscopische operatietechniek in Nederland inmiddels de boventoon. In de richtlijnen van de European Society of Surgical Oncology en de European Society for Medical Oncology is open chirurgie echter nog de gouden standaard. De Nederlandse LOGICA-studie toont aan dat laparoscopische chirurgie non-inferieur is aan open chirurgie. Prof. dr. Richard van Hillegersberg, hoogleraar Gastro-intestinale Oncologische Chirurgie in het UMC Utrecht, licht de resultaten toe.

“In Nederland vinden jaarlijks een krappe 350 maagresecties plaats bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom”, schetst Richard van Hillegersberg de omvang van ‘het probleem’. “Dat aantal daalt al enkele decennia gestaag.” Wat ook gestaag afneemt, is het uitvoeren van een maagresectie via een open operatie. “Sinds pakweg 2010 is de laparoscopische maag-resectie in Nederland bezig met een opmars. Werden in 2010 zo’n 4% van de maagresecties via een laparoscopische ingreep uitgevoerd, inmiddels is dat het geval bij zo’n 80%.”

Een praktisch probleem daarbij is dat in de richtlijnen, zoals die van de European Society of Surgical Oncology en de European Society for Medical Oncology, de open ingreep nog steeds te boek staat als de gouden standaard. Van Hillegersberg: “De bewijsvoering voor de effectiviteit en veiligheid van de laparoscopische maagresectie berust, tenminste in het Westen, voornamelijk op uitkomsten van succesvolle cohorten. In Azië is overtuigender

bewijs geleverd, maar die resultaten kun je dan weer niet zomaar extrapoleren naar het Westen. In Azië wordt als gevolg van screeningsprogramma’s

de Dutch Upper GI Cancer Group inbrachten, bleek dat mijn collega prof. dr. Donald van der Peet, gastro-intestinaal chirurg in het toenmalige VUmc

“De LOGICA-studie laat geen verschil zien tussen de twee behandelmodaliteiten wat betreft opnameduur en oncologische uitkomsten”

voor maagkanker de diagnose gemiddeld in een vroeger stadium gesteld dan in het Westen, wat de situatie niet helemaal vergelijkbaar maakt.”

Vergelijkbaar idee

Kortom, het was hoognodig tijd voor een prospectieve, gerandomiseerde studie die in een Westerse populatie de laparoscopische en open maagresectie met elkaar zou vergelijken. “Toen wij ons plan voor een dergelijke studie bij

te Amsterdam, een vergelijkbaar idee had. Hij wilde een Europese multicenterstudie doen, waar wij een Nederlandse multicenterstudie voor ogen hadden. Dat wij ons tot Nederland wilden beperken kwam voort uit het feit dat we ook de kosteneffectiviteit van de ingreep als een van de uitkomstmaten van de studie wilden meenemen. Dat is lastig bij een studie die in verschillende landen, dus met verschillende zorgsystemen, loopt. Daarnaast wilden wij de kwaliteit van

de ingreep goed monitoren in de studie. Ook dat is lastiger als je de studie in meer landen laat lopen.” Het gevolg was dan ook dat er uiteindelijk

twee studies zijn gestart: LOGICA en STOMACH. “We hebben de studies wel zodanig opgezet en uitgevoerd dat de uitkomsten van beide studies



Richard van Hillegersberg (foto: © UMC Utrecht)

ASCO HIGHLIGHTS VIRTUAL MEETING



DINSDAG 15 JUNI 2021
19.00-20.30 UUR

SCHRIJF
U NU
KOSTELOOS
IN



Op dinsdag 15 juni kunt u in slechts 1,5 uur op een interactieve wijze worden bijgepraat over de belangrijkste presentaties op het ASCO Congres, dat dit jaar virtueel zal plaatsvinden van 4 t/m 8 juni. Tijdens deze ASCO Highlights virtuele bijeenkomst zal een expert panel discussiëren over de belangrijkste nieuwe data en de implicaties voor de dagelijkse Nederlandse praktijk. Ook krijgt u volop de gelegenheid om vragen te stellen. Binnen het officiële ASCO-programma zal door de experts een selectie worden gemaakt van onderwerpen met betrekking tot GU-oncologie.

U kunt zich inschrijven voor de ASCO Highlights virtuele bijeenkomst op www.ascohighlights.nl of scan de QR-code.

Voor deze bijeenkomst wordt accreditatie aangevraagd bij NIV, NVNG, NVU en NVRO.

ASCO Highlights virtuele meeting wordt mogelijk gemaakt door Bayer, in samenwerking met Uitgeverij Jaap

PP-XOF-NL-0113-1

achteraf gepooled kunnen worden om de bewijskracht verder te verstevigen.”

“De primaire uitkomstmaat van de LOGICA-studie was de opnameduur van de patiënt. Op basis van onze eigen

geopereerd vergeleken met patiënten die een open operatie hadden ondergaan. Op de oncologische uitkomsten

verschil tussen laparoscopische en open chirurgie bij coloncarcinoom.” Anders dan verwacht liet de LOGICA-studie geen verschil zien tussen de twee behandelmodaliteiten.¹ “De gemiddelde opnameduur was voor beide groepen zeven dagen. In de retrospectieve data was de opnameduur voor patiënten met een open ingreep gemiddeld twaalf dagen, tegenover acht dagen bij laparoscopisch opereren. Daarbij moet gezegd worden dat bij de start van de studie in heel Nederland een ‘snelherstelprogramma’ voor

patiënten die een operatie moeten ondergaan werd ingevoerd. Waarschijnlijk heeft dat ertoe geleid dat laparoscopisch opereren - in ieder geval bij deze patiëntenpopulatie - geen voordeel meer oplevert in de opnameduur. Ook de oncologische uitkomsten waren in beide groepen vergelijkbaar. Wel trad er, zoals te verwachten, bij de laparoscopische ingreep minder bloedverlies op - gemiddeld 150 ml tegenover 300 ml bij de open ingreep - en was de omvang van de buikwond natuurlijk kleiner bij laparoscopisch opereren.”

Geen verschil

Aan de LOGICA-studie deden tien (van de veertien) centra mee die in Nederland voldoen aan de SONCOS-criteria voor het uitvoeren van maagresecties.¹ Tussen 2015 en 2018 werden in totaal 227 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar een laparoscopische maagresectie (n=115) of een open operatie (n=112).

ervaringen in Utrecht sinds 2006 zagen we - retrospectief - dat met name de opnameduur verschilde tussen patiënten die laparoscopisch waren

zagen wij in ons cohort geen verschillen, vandaar onze keuze voor deze primaire uitkomstmaat. Overigens is de opnameduur ook het belangrijkste

“Ik verwacht dat de minimaal-invasieve operatie de standaard zal worden”

De enige PARP-remmer met >5 jaar follow-up data^{1,2,3}

Lynparza is bewezen effectief bij diverse indicaties¹



1L bij BRCAm ovariumcarcinoom bij respons na platina bevattende chemotherapie

1L i.c.m. bevacuzimab bij HRD+ ovariumcarcinoom bij respons na platina bevattende chemotherapie i.c.m. bevacuzimab

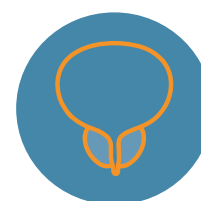
2L bij PSR ovariumcarcinoom bij respons na platina bevattende chemotherapie, ongeacht de BRCA-status¹



HER2- gemetastaseerde borstkanker met een gBRCA-mutatie, na eerdere behandeling met anthracycline en taxaan¹



Gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom met een gBRCA-mutatie zonder progressie op 1L platina bevattende chemotherapie¹



BRCAm gemetastaseerd castratie-resistent prostaatacarcinoom bij progressie na eerdere behandeling met een nieuw hormonaal middel¹

Volwaardig alternatief

De LOGICA-studie toont dus aan dat laparoscopische maagresectie bij patiënten met gevorderd maagcarcinoom niet leidt tot een kortere opnameduur dan een open maagresectie. “Maar we laten dus ook zien dat de laparoscopische maagresectie non-inferieur is aan de open ingreep. Alhoewel je dat officieel niet mag zeggen, aangezien dit niet de opzet van de studie was. Hetzelfde is inmiddels gebleken in de STOMACH-studie, die uiteindelijk minder patiënten heeft weten te includeren dan de LOGICA-studie, namelijk 96. Ook in die studie zijn beide behandelarmen wat betreft de oncologische uitkomsten, postoperatieve complicaties en opnameduur volstrekt identiek.”²

“De kwaliteit van de laparoscopische ingrepen was overal in orde”

Dat betekent volgens Van Hillegerberg dat oncologisch chirurgen (en patiënten) nu veilig kunnen kiezen tussen deze twee operatietechnieken. “Waarbij ik verwacht dat de minimaal-invasieve operatie de standaard zal worden. Zoals gezegd, de ervaring met deze techniek neemt toe en nu gebeurt al 80% van deze ingrepen laparoscopisch. In de LOGICA-studie hebben we ook de kwaliteit van de laparoscopische ingrepen beoordeeld, onder andere aan de hand van video-beelden, en die was overal in orde. Ik denk dat het nu tijd is de mensen die de internationale richtlijnen bijhouden te wijzen op de uitkomsten van de LOGICA- en STOMACH-studie. Zodat zij de richtlijnen op basis hiervan kunnen aanpassen en de laparoscopische maagresectie bij gevorderd maagcarcinoom als een volwaardig alternatief voor de open resectie zullen vermelden.”

Referenties: 1. Lynparza SPC, januari 2021. 2. Niraparib SPC, januari 2021. 3. Rucaparib SPC, januari 2021. Productinformatie elders in deze uitgave.

NL-6415 - 01/12/2021

AstraZeneca

MSD

LynparzaTM
olaparib

Referenties

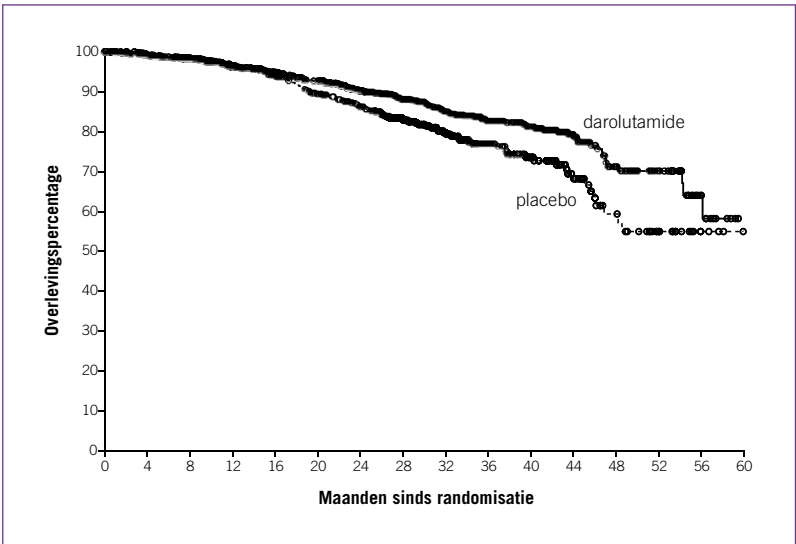
1. Van der Veen A, et al. J Clin Oncol 2021; 9:978-89.
2. Van der Wielen N, et al. Gastric Cancer 2021;24:258-71.

ADVERTORIAL

Darolutamide bij nmCRPC: overlevingswinst en gunstig veiligheidsprofiel

DR. MARINUS LOBBEZOO, WETENSCHAPSJOURNALIST. DEZE TEKST WERD MOGELIJK GEMAAKT DOOR EEN FINANCIËLE BIJDRAGE VAN BAYER B.V.

De androgeenreceptorremmer darolutamide geeft volgens de finale analyse van de ARAMIS-studie een significante overlevingswinst in vergelijking met placebo bij niet-gemetastaseerde, castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC).¹ De incidentie van klinisch relevante bijwerkingen van darolutamide was vergelijkbaar met placebo.^{1,2} Darolutamide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen mannen met nmCRPC die een hoog risico hebben op de ontwikkeling van gemetastaseerde ziekte.³



Figuur 1. Overleving van patiënten in de ARAMIS-studie.¹

Darolutamide kenmerkt zich, als tweedegeneratie androgeenreceptor (AR)-remmer, met hoge affiniteit voor de androgeenbindingsplaats op de AR. Het remt competitief de androgeenbinding aan de AR, de translocatie van AR naar de celkern en de AR-gemedieerde transcriptie, resulterend in verminderde proliferatie van prostaatkankercellen en potente antitumoractiviteit.³ Preklinisch onderzoek toonde aan dat darolutamide, dankzij de unieke molecuulstructuur, nauwelijks de bloed-hersenbarrière passeerde.⁴

Langere MFS

De ARAMIS-studie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij mannen met nmCRPC en een PSA-verdubbelingstijd van tien maanden of minder. Patiënten werden gerandomiseerd tussen darolutamide 600 mg per dag (n=955) en placebo (n=554) onder voortzetting van androgeen-privatietherapie (ADT). In 2019 zijn de resultaten van de primaire analyse gepubliceerd.² Deze lieten een significant voordeel voor darolutamide zien op de primaire uitkomstmaat van metastasevrije overleving (MFS): mediaan 40,4 versus 18,4 maanden (HR 0,41; p<0,001) en een (trend naar) voordeel voor darolutamide op alle secundaire uitkomstmaten. In 2020 is de finale analyse met een langere follow-up gepubliceerd, die de eerdere resultaten bevestigt en uitbreidt.¹

Significante overlevingswinst

Tijdens de primaire analyse van de ARAMIS-studie waren de overlevingsdata nog niet matuur genoeg om het effect van darolutamide op de algehele overleving (OS) vast te stellen. Uit de latere analyse met een langere follow-up (mediaan 29,0 maanden) blijkt dat behandeling met darolutamide resulteert in een 31% lager overlijdensrisico dan placebobehandeling (HR 0,69; 95% BI 0,53-0,88; p=0,003, zie Figuur 1).¹ De driejaarsoverleving bedroeg respectievelijk 83% (95% BI 80-86%) en 77% (95% BI 72-81%).¹ 31% van de patiënten uit de oorspronkelijke placebogroep had gebruik gemaakt van de mogelijkheid om na de blinding van de studie een vervolgbehandeling met darolutamide te krijgen; desondanks was de overlevingswinst met darolutamide statistisch significant. De afname van het overlijdensrisico met darolutamide was terug te zien in vrijwel alle vooraf gespecificeerde subgroepen, zoals patiënten met een PSA-verdubbelingstijd van korter of langer dan zes maanden, patiënten met of zonder lymfeklierbetrokkenheid en patiënten met een ECOG-performance score van 0 of 1.¹ De in 2020 gepubliceerde analyse van de driejaarsdata bevestigt, naast de significante overlevingswinst met darolutamide, een voordeel voor darolutamide op diverse andere uitkomstmaten: tijd tot progressie van pijn, tijd tot eerste cytotoxische chemotherapie en tijd tot eerste skeletgerelateerde gebeurtenis (zie Tabel 1).¹ Hetzelfde geldt voor de exploratieve uitkomstmaten tijd tot eerste prostaatkankergerelateerde invasieve procedure (HR 0,42; 95% BI 0,28-0,62) en tijd tot start van volgende antineoplastische behandeling (HR 0,36; 95% BI 0,27-0,48).

Veiligheidsprofiel

Naast verlenging van de MFS en de OS is handhaving van de kwaliteit van leven een belangrijk criterium bij de keuze van een behandeling voor de patiënt met nmCRPC. In dit opzicht is het relatief gunstige bijwerkingenprofiel van darolutamide een factor van belang. De veiligheidsdata verzameld tijdens de primaire analyse, lieten geen klinisch relevante verschillen zien tussen darolutamide en placebo.² Dit beeld wordt bevestigd door de resultaten van de recentere analyse met langere follow-up; hierin werden ook geen nieuwe veiligheidssignalen gerapporteerd.¹ Volgens deze analyse traden bijwerkingen tijdens de periode van blinding op bij 85,7% van de patiënten met darolutamide, bij 79,2% met placebo en bij 70,0% van de patiënten uit de placebogroep die na de blinding darolutamide kregen. Het merendeel van de bijwerkingen in de darolutamidegroep was van graad 1 of 2. Moeheid (alle graderingen) was de enige bijwerking die bij meer dan 10% van de patiënten in de darolutamidegroep (13,4%) optrad; de incidentie hiervan was hoger dan in de placebogroep (8,3%). Het percentage patiënten dat de behandeling afbrak wegens bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen: 8,9% met darolutamide versus 8,7% met placebo.¹

De lage incidentie van bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel met darolutamide wordt mogelijk verklaard door de geringe mate van passage van de bloed-hersenbarrière die in ratten en muizen is gevonden.^{3,4} De belangrijkste bijwerkingen die bekend zijn van ADT, zoals cardiovasculaire gebeurtenissen, lieten beperkte verschillen zien tussen darolutamide en placebo: aritmie 7,3% versus 4,3%; coronaire hartziekte 4,0% versus 2,7%; hartfalen 1,9% versus 0,9% (incidentie van alle graderingen). Het verschil in de incidentie van aritmie wordt

populatie veel gebruikt wordt, waaronder lipidenmodificerende middelen, bètablokkers, antitrombotische middelen en antibiotica.⁷

Behoud kwaliteit van leven

Darolutamide had in de ARAMIS-studie geen negatief effect op de kwaliteit van leven. De scores voor kwaliteit van leven zoals gerapporteerd door de patiënten waren consistent beter in de darolutamidegroep. In diverse domeinen was het verschil tussen darolutamide en placebo significant in

“Zowel uit in-vitro-onderzoek als uit een substudie van ARAMIS blijkt dat de kans op klinisch relevante geneesmiddelinteracties met darolutamide klein is”⁵⁻⁷

verklaard door een onbalans hierin tussen de darolutamide- en de placebogroep op baseline.¹ De incidentie van bijwerkingen waarvan bekend is dat ze geassocieerd kunnen zijn met AR-remming, zoals fractures (5,5% versus 3,6%), vallen (5,2% versus 4,9%), epileptische aanvallen (0,2% versus 0,2%) en gewichtsverlies (4,2% versus 2,5%), was weinig of niet verschillend tussen darolutamide en placebo. Vermeldenswaardig bij de lage incidentie van epileptische aanvallen is dat patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis niet uitgesloten waren van deelname aan ARAMIS.^{1,2}

Weinig geneesmiddelinteracties

Bij de keuze van een AR-remmer voor de patiënt met nmCRPC is het risico op geneesmiddelinteracties een van de relevante criteria.⁵ Zowel uit in-vitro-onderzoek als uit een substudie van ARAMIS blijkt dat de kans op klinisch relevante geneesmiddelinteracties met darolutamide klein is.^{6,7} Dit geldt voor comedicatie die in deze patiënten-

het voordeel van darolutamide, maar de drempel voor een klinisch zinvol verschil werd in geen van de domeinen bereikt.² De tijd tot verslechtering van urinaire symptomen volgens de EORTC-QLQ-PR25-score was significant langer met darolutamide: 25,8 versus 14,8 maanden (HR 0,64; 95% BI 0,54-0,76; p<0,01).⁸

Referenties

1. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2020;383:1040-9.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2019;380:1235-46.
3. SmPC Nubeqa® (darolutamide), 10/2020. Te raadplegen via www.ema.europa.eu
4. Zurth C, et al. J Clin Oncol. 2018;36 (6_suppl): 345.
5. Roumiguié M, et al. Future Oncol 2021;17: 1811-23.
6. Zurth C, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2019;44:747-59.
7. Shore N, et al. Target Oncol 2019;14:527-39.
8. Fizazi K, et al. J Clin Oncol 2019;37 (15_suppl): 5000.

Zie voor de meest voorkomende bijwerkingen van Nubeqa® de verkorte samenvatting van de productkenmerken Nubeqa® op pagina 8 van deze uitgave.

Tabel 1. Effectiviteit van darolutamide op het driejaarspunt in de ARAMIS-studie. ¹		
Uitkomstmaat	HR (95% BI) ^a	p-waarde
Overleving	0,69 (0,53-0,88)	0,003
Tijd tot progressie van pijn ^b	0,65 (0,53-0,79)	<0,001
Tijd tot eerste cytotoxische chemotherapie	0,58 (0,44-0,76)	<0,001
Tijd tot eerste symptomatische skeletgerelateerde gebeurtenis	0,48 (0,28-0,62)	0,005
^a =HR darolutamide versus placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval), ^b =data-cutoff primaire analyse voor deze uitkomstmaat.		

De patiënt als onderdeel van het neuro-oncologisch team

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Prof. dr. Tatjana Seute is benoemd tot hoogleraar Neuro-oncologie aan het UMC Utrecht. Het doel van haar leerstoel is de zorg voor patiënten met een neuro-oncologische tumor naar een hoger niveau te brengen. Hersentumoren genezen is een doorbraak die zij in haar carrière niet meer zal meemaken, stelt ze. Juist daarom is het zo belangrijk om samen met de individuele patiënt te spreken over diens beste behandeling. De patiënt onderdeel maken van het multidisciplinair overleg ziet ze daarbij als reële optie.

De leerstoel van Tatjana Seute heeft als titel meegekregen *Samenwerking in de zorg voor en met patiënten met een neurologische aandoening*. Hieraan zitten dus duidelijk twee kanten: voor en met. We beginnen met 'voor'. Het is de bedoeling dat de patiënt, ongeacht waar die de zorg binnenkomt, altijd de optimale zorg krijgt. In hoeverre is dit in Nederland realiteit als het om neuro-oncologische patiënten gaat? "Ik denk dat we deze patiënten vooral de laatste tien jaar behoorlijk optimale zorg leveren", zegt Seute. "Ik werk nu vijftien jaar als neuro-oncoloog en toen ik begon werd samenwerken voor de patiënt nog ingevuld als: ik vond een tumor, verwees de patiënt naar de neurochirurg, die de patiënt vervolgens weer verder verwees naar de internist en de radiotherapeut. Ik heb moeten strijden voor het samen als team bespreken van die patiënt. Dat was in eerste instantie echt een *no go*, want daarmee ontstond al snel het beeld dat je als internist-oncoloog bijvoorbeeld aan de autonomie van de chirurg kwam. 'Hoezo ga jij iets zeggen over de vraag of ik de patiënt moet opereren?', dat werk."

Regionale samenwerking

Nu is dat nadrukkelijk anders, stelt Seute. Multidisciplinair overleg (MDO) heeft een stevige plek gekregen en Seute is beslist een van de aanjagers geweest om dit te bewerkstelligen. Het feit dat ze als voorzitter van de richtlijn *Gliomen* het MDO een plaats heeft gegeven in die richtlijn, heeft daarin een voorbeeldrol gespeeld. Het heeft nu een plaats in alle neuro-oncologische richtlijnen. Ze vertelt: "Ik denk dat de regionale tumorwerkgroep van het UMC Utrecht met omliggende ziekenhuizen, waarvan ik voorzitter ben, wel een voorloper is geweest van wat we nu op steeds meer plaatsen in het land zien gebeuren in de oncologie. De neuro-oncologie neemt daarin een aparte positie in, omdat hersenchirurgie slechts in een beperkt aantal ziekenhuizen mogelijk is. Gelukkig, denk ik, al zeg ik dat met enige voorzichtigheid omdat centralisatie niet altijd de

beste oplossing is. Als voorzitter van de Dutch Brain Tumor Registry weet ik dat groter zijn niet per se betekent dat je beter bent."

Onderzoek

Het onderzoek op het gebied van de neuro-oncologie is geconcentreerd in de academische centra en grote regionale ziekenhuizen. "Het is goed geor-

belovend en in de Verenigde Staten was het al goedgekeurd als eerstelijnsbehandeling, maar op basis van zijn resultaten is de indicatie teruggetrokken. Seute: "Zo belangrijk kan een klein en goed georganiseerd land zijn in wetenschappelijk onderzoek binnen ons vakgebied. Er is geen plek in de neuro-oncologische zorg waar het netwerk niet werkt of waar we elkaar niet weten te vinden."



Tatjana Seute (foto: © UMC Utrecht)

ganiseerd in de landelijke werkgroep neuro-oncologie onder IKNL, met alle specialismen rond de patiënt verenigd, om te voorkomen dat de verschillende centra allemaal hetzelfde doen", zegt ze.

In onderzoeksperspectief noemt ze prof. dr. Martin van de Bent, hoogleraar Neuro-oncologie aan het Erasmus MC in Rotterdam, echt een voorbeeld. Zijn groep leidde een jaar of acht geleden een Nederlands onderzoek dat verstrekende gevolgen had voor het vakgebied. Van bevacizumab werd gedacht dat het een belangrijke sprong voorwaarts betekende in de hersentumorzorg. De scans leken veel-

Ook nu lopen interessante studies. Naar radionecrose bijvoorbeeld, een onderwerp dat lang is onderschat. "We hebben in het verleden in bepaalde gevallen iets behandeld waarvan we

beschikken over *state of the art*-behandelingen en toch komt de tumor steeds terug", zegt Seute. "We willen daarom weten wat het resistentiemechanisme van het brein is en welke interpersoonlijke verschillen daarin bestaan. Zijn de tumorcellen anders of is de omgeving anders? Hersentumoren kunnen genezen gaan in mijn carrière helaas niet gebeuren. Je kunt immers de tumor vaak niet heel erg beschadigen zonder de patiënt te beschadigen. Dit verklaart waarschijnlijk waarom in studies veel aandacht uitgaat naar de cognitie van de patiënt met een hersentumor, op de vraag dus hoe het gedrag en het denken van deze mensen verandert. Het verklaart ook waarom de discussie over hoe moet worden behandeld en wat het behandeldoel is heel anders is dan bij andere

pen gezet om het in het MDO niet alleen over de technische aspecten te hebben, maar ook over hoe de patiënt in het leven staat en wat voor hem van waarde is", zegt ze. "In het verleden werd de vraag of een behandeling wel past bij een patiënt niet gesteld, nu wel. Het welbevinden van de patiënt is nu de kern van het gesprek. Als een patiënt dit beseft en dan zegt 'Ik voel me onderdeel van jullie team', is dat het mooiste compliment dat je kunt krijgen."

Is de volgende stap de patiënt aan tafel te hebben bij het MDO? Seute: "Als ik dat voorstel, krijg ik als reactie: 'Dan kunnen we minder vrij praten'. Toch vind ik het echt wel een discussie waard. Het is natuurlijk complex, mede omdat de ziekte verandering in het gedrag of zelfs van de persoon kan geven. Je kunt dus niet zeggen: 'Ja, maar u zei vorige keer nog dat u in die trial wilde'. Je moet inspelen op de situatie van dat moment. Maar zó complex is dat natuurlijk ook weer niet, je moet gewoon de patiënt kennen. En werken met een klankbordgroep, iets wat we hier in huis al jaren doen. We zien nu gaandeweg dat die een actieve rol pakt in een waarden dialoog over zinvolle zorg, zelf patiënt-informatie ontwikkelt en soms al met goede ideeën voor studies komt. De patiënt echt onderdeel maken van het team is dan feitelijk een logische vervolgstap. Natuurlijk behoudt die altijd het recht om te zeggen: 'U bent de dokter, dus zeg het maar', maar er is maar één expert en dat is de patiënt zelf. Ik vind het dus heel belangrijk dat die weet dat hij of zij een rol mag pakken, mag meebeslissen. Nu is 'Denk na over wat u zelf van de behandeling verwacht' nog geen voor de hand liggende vraag. Dat moet het wel worden."

De mens zien

Seute is ook opleider. In het onderwijs dat ze geeft, laat ze ook altijd een patiënt aan het woord. "Heel belangrijk, vind ik, want je hebt als arts de plicht om de patiënt als mens te zien. Onze rol zal daardoor gaandeweg ook veranderen. We zullen steeds meer aan de kant van de patiënt gaan staan. Als we daarin nu geen stappen zetten, wordt dat over een aantal jaar wel voor ons gedaan, want er komen behandeltechnieken aan die heel veel beter zijn dan wij zelf. Alleen al daarom moeten we de slag nu maken. Maar ook zonder dat zouden we het moeten willen. Het maakt je vak zoveel waardevoller."

"Je hebt als arts de plicht om de patiënt als mens te zien"

Patiënt aan tafel

Bij haar aanstelling als hoogleraar zei Seute dat multidisciplinair werken, waarbij het welbevinden van de patiënt centraal staat, inmiddels goed is vormgegeven. "We hebben echt al stap-

dachten dat het een tumor was, maar dat littekenweefsel bleek te zijn", zegt Seute. Ander onderzoek richt zich op epilepsie bij hersentumoren, de meest voorkomende neurologische aandoening hierbij, en op resistentie. "We

Voor het eerst klinisch onderzoek met gekweekte speekselklieren

DRS. RAYMON HEEMSKERK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Het UMC Groningen loopt wereldwijd voorop in het maken van functionerende speekselklieren uit stamcellen. Deze minispeekselklieren, ook wel organoïden genoemd, zouden een uitkomst zijn voor patiënten met hoofd-halskanker die na radiotherapie te weinig speeksel produceren. Radiobioloog prof. dr. Rob Coppes, hoogleraar bij de afdelingen Radiotherapie en Biomedische Wetenschappen van Cellen & Systemen van het UMC Groningen en bedenker van deze onderzoekslijn, vertelt hoe hij met collega's toewerkte naar het eerste klinische onderzoek.

Gemiddeld produceren de speekselklieren 1 tot 1,5 liter speeksel per dag. Maar voor 40% van de patiënten die met radiotherapie behandeld zijn voor hoofd-halskanker geldt dit niet. Zij kampen met hyposalivatie, wat kan leiden tot xerostomie, ook wel het drogemondsyndroom genoemd. “De speekselklieren zijn bij patiënten met xerostomie zo sterk beschadigd door de bestraling dat de speekselproductie ernstig verminderd is. Dat heeft allerlei vervelende consequenties”, vertelt Rob Coppes. “Door het tekort aan speeksel kunnen ze last krijgen van ontstekingen in de mond en van cariës. Ook het spreken en eten gaat minder goed, ze proeven veel minder en hebben de hele dag dorst.” Xerostomie heeft dan ook een behoorlijk negatief effect op de kwaliteit van leven. Coppes wilde iets doen voor deze patiënten en kwam op het idee om speekselklieren te kweken in het laboratorium. Daar was veel preklinisch onderzoek voor nodig, omdat er nog veel onbekend was. “Toen we rond 2004 begonnen, wisten we nog niet eens of er überhaupt stamcellen voorkomen in de speekselklieren.” Coppes, opgeleid tot radiobioloog en geen cli-

nicus, zocht contact met verschillende experts die wilden meehelpen aan het onderzoek, zoals stamcelbioloog prof. dr. Gerald de Haan (UMC Groningen) en prof. dr. Hans Clevers (Hubrecht Instituut, Utrecht), pionier in het

om humane organoïden op te kweken uit stamcellen uit de speekselklier van mensen. Ook deze zijn in staat gebleken om bij muizen de speekselproductie weer op gang te brengen.¹ Na vertaling van het onderzoek naar

“Inmiddels is het tijd voor een fase 1/2-studie om de veiligheid en haalbaarheid bij mensen te onderzoeken”

maken van organoïden. “Het was niet moeilijk om mensen enthousiast te krijgen voor dit onderwerp”, aldus Coppes. Uiteindelijk lukte het zijn onderzoeksgroep om stamcellen uit de speekselklieren van de muis op te kweken tot kleine speekselklierjes.

Proof of principle

De volgende stap was de gekweekte speekselklieren te transplanteren naar een muis. Ook dit had succes. De speekselproductie van de ontvangende muizen, waarbij de speekselklieren vooraf bestraald waren, herstelde bijna volledig. Inmiddels is het ook gelukt

een GMP-protocol bij de apotheek van het UMC Groningen is het inmiddels tijd voor een fase 1/2-studie om de veiligheid en haalbaarheid bij mensen te onderzoeken. In deze door ZonMw gefinancierde studie worden twintig patiënten geïncludeerd met nieuw-gediagnosticeerde hoofd-halskanker. De geselecteerde patiënten zullen vanwege de locatie van de ziekte en de noodzaak van bestraling zeker te maken krijgen met xerostomie. Bij deze patiënten worden voorafgaand aan de radiotherapie stukjes speekselklier verwijderd. Hieruit worden stamcellen geïsoleerd die in het laboratorium worden opgekweekt tot

organoïden. Nadat de radiotherapie is afgerond, krijgen de patiënten deze opgekweekte minispeekselklieren getransplanteerd. Hierdoor kunnen zij - als de opzet slaagt - weer meer speeksel gaan produceren. De deelnemers worden regelmatig gescreend met verschillende imagingtechnieken, waaronder MRI, echo en scintigrafie, om de grootte

van de speekselklier te volgen en te kijken hoeveel speeksel deze produceert. De studieopzet is door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) goedgekeurd en de onderzoekers hopen deze zomer de eerste patiënten te kunnen includeren. Dat zullen allemaal patiënten van het UMC Groningen zijn. “Als deze studie een

Rob Coppes (foto: © Jeroen van Kooten)



SPACE4AYA 2021: de stand van zaken van leeftijdsspecifieke zorg bij jongvolwassenen met kanker

CARMEN PAUS, MSC, MEDICAL WRITER

Jongvolwassenen die in de bloei van hun leven geconfronteerd worden met kanker, hebben andere behoeften wat betreft medische en psychosociale zorg dan oudere kankerpatiënten. Daarom ontwikkelt en implementeert het Nationaal *adolescents and young adults* (AYA) Zorgnetwerk al zeven jaar zorg en ondersteuning die specifiek is gericht op deze patiëntengroep.¹ Daarnaast organiseert het Zorgnetwerk jaarlijks voor AYA's en hun naasten, zorgverleners en andere betrokkenen het SPACE4AYA-congres. Tijdens de virtuele editie van dit congres op 4 maart jl. was er naast inzichten over de impact van kanker op de ontwikkeling bij jongvolwassenen, aandacht voor arbeidsgerelateerde zorg, AYA's met een jong gezin, seksualiteit bij kanker en de stand van zaken in wetenschappelijk onderzoek.



AYA's met kanker hebben vaak zorgbehoeften die typerend zijn voor hun levensfase, zoals vragen over de gevolgen van hun ziekte op opleiding, werk, zelfstandigheid, het aangaan van relaties, vruchtbaarheid en seksualiteit. “Een veelvoorkomend probleem onder AYA's is dat zorgverleners vaak weinig oog hebben voor leeftijds-specifieke aspecten van kanker. Veel zorgverleners vinden het bijvoorbeeld

moeilijk om de gevolgen van kanker op seksualiteit en intimiteit ter sprake te brengen”, vertelt prof. dr. Judith Prins, klinisch psycholoog bij het Radboudumc te Nijmegen.

Om de zorg optimaal af te stemmen op de behoeften van AYA's, bestaan er naast de reguliere oncologische zorg verschillende mogelijkheden om de kwaliteit van leven bij deze patiënten te verbeteren. Zo kunnen kankerpa-

succes wordt en we *proof of principle* hebben aangetoond, willen we natuurlijk een landelijk, of misschien zelfs internationaal, fase 3-onderzoek gaan doen. Er is al veel belangstelling voor ons onderzoek, dus het zal niet moeilijk zijn centra te vinden die mee willen doen.”

Coppes denkt dat de Groningse onderzoeksgroep nu wereldwijd voorop loopt in het naar de kliniek brengen van een gekweekt orgaan. “Maar je weet natuurlijk nooit precies waar iedereen mee bezig is totdat de resultaten gepubliceerd worden”, nuanceert hij.

E-mails van patiënten

Een speekselklier lijkt een beetje op een tros druiven, legt Coppes uit. “De druiven maken het speeksel en knippen dat door de takjes naar buiten. Door de bestraling worden alle druiven er als het ware afgeplukt, maar de takjes-structuur blijft over. Je hoeft daardoor niet het hele orgaan na te bouwen.” Doordat speekselklieren relatief makkelijk te maken zijn, zou dit weleens het eerste orgaan kunnen zijn waarmee het daadwerkelijk lukt om patiënten te behandelen.

Als er een behandeling komt, zal deze in eerste instantie alleen voor nieuwe patiënten met hoofd-halstumoren zijn, omdat voorafgaand aan de radiotherapie speekselklierstamcellen moeten worden geïsoleerd. Maar Coppes krijgt regelmatig e-mails van patiënten die al xerostomie hebben en kijkt alvast verder of deze groep in de toekomst ook geholpen zou kunnen worden.

“We zijn bezig met een protocol om volwassen cellen, zoals huid- of bloedcellen, om te zetten naar geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). Die embryo-achtige cellen kunnen we dan gebruiken om speekselkliercellen van te maken. Je moet dat wel zo snel mogelijk na de radiotherapie doen, want als je te lang wacht, kan er plaat-

selijk littekenvorming optreden. In zo'n omgeving werken stamcellen minder goed. We kijken nu ook of we dat littekenweefsel zo veel mogelijk weg kunnen krijgen voor patiënten die al langer geleden behandeld zijn.”

Optreden van mutaties

Hoofd-halskanker komt met name voor bij mensen van zestig jaar en ouder bij wie de tumor onder andere door roken en alcohol ontwikkeld kan zijn. Maar het aandeel patiënten met hoofd-

halstumoren gerelateerd aan het humaan papillomavirus groeit. Die patiënten zijn over het algemeen jonger en zullen dus nog tientallen jaren met gekweekt speekselklierweefsel moeten doen. Coppes is zich ervan bewust dat er risico's aan organoïden kunnen kleven, daarom worden er allerlei voorzorgsmaatregelen genomen. Patiënten met speekselklierkanker zijn bijvoorbeeld uitgesloten van de studie om te voorkomen dat er tumorcellen mee worden getransplanteerd.

Coppes heeft ook gekeken naar het

optreden van mutaties tijdens het maken van de organoïden. “Het zou kunnen dat je door het kweken van de speekselklierstamcellen mutaties introduceert, maar die zagen we niet.” Uit eerder onderzoek is gebleken dat mutaties bij organoïden niet vaak optreden. Bij het maken van iPS speelt dit probleem veel meer. “Dat komt doordat de cellen die je daarvoor gebruikt veel meer handelingen moeten ondergaan dan de speekselklierstamcellen die nu voor organoïden gebruikt worden. We doen dit sinds 2008

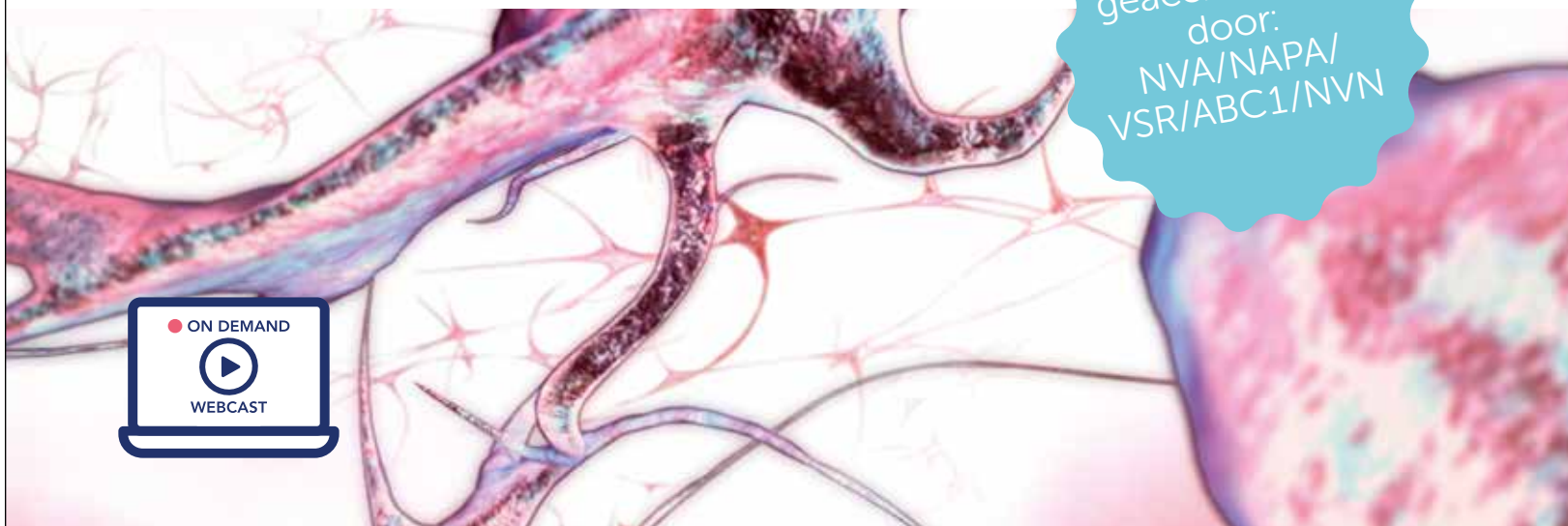
bij muizen en hebben inmiddels bij honderden proefdieren organoïden getransplanteerd. Daarbij hebben we na de transplantatie nooit een tumor zien ontstaan”, aldus Coppes. “We verwachten bij onze opzet daarom geen problemen met de veiligheid, maar om het zeker te weten doen we nu natuurlijk de fase 1/2-studie naar de haalbaarheid en mogelijke bijwerkingen.”

Referentie

1. Pringle S, et al. Stem Cells 2016;34:640-52.

ON DEMAND MASTERCLASS ONCOLOGIE

NEUROPATHISCHE PIJN: EEN ERKEND PROBLEEM?



Pijn is een veelvoorkomend symptoom bij patiënten met kanker. Dit blijkt uit een systematische review over de prevalentie van pijn in de afgelopen tien jaar. Zo rapporteerden 39% van de genezen patiënten, 55% van de patiënten tijdens anti-tumor therapie en 66% van de patiënten in de palliatieve of terminale fase, pijn.¹ Deze pijn blijkt in de praktijk niet altijd eenvoudig te behandelen. Daarover gaan deskundigen in discussie onder leiding van Tom van 't Hek.

Deskundigen

Dr. J.L.M. (Joost) Jongen

Neuroloog, Erasmus MC

Dr. J.A. (Hans) van Suijlekom

Anesthesioloog-pijnspecialist, Catharina Ziekenhuis

Dr. G. (Art) Vreugdenhil

Oncoloog, Maxima Medisch Centrum

C. (Corien) Eeltink

Verpleegkundig Specialist Hematologie, UMC



VOLG 'M NU

De gratis on demand masterclass oncologie is **uitsluitend voor voorschrijfbevoegden** te volgen op: www.grunenthalhealth.com/nl-nl/page/masterclassoncologie of scan de QR code.

1. Van den Beuken-van Everdingen M.H. et al. J Pain Symptom Manag; 2016, 51(6):1070-1090.

MedNet

GRÜNENTHAL

M-NA-NL-12-20-0007

onzekerheid of identiteitsproblemen. Dit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden doordat patiënten zichzelf vergelijken met gezonde leeftijdsgenoten, een gebrek aan controle ervaren of te veel beschermd worden door personen in hun naaste omgeving.”

Het advies van Prins aan patiënten is dan ook om zichzelf niet te vergelijken met anderen, en eventueel samen met een hulpverlener de balans op te maken tussen problemen en positieve aspecten in hun leven. Hierbij is het volgens haar belangrijk dat zorgverleners weten wat er in de leeftijdsfase van de patiënt speelt. “Mijn advies aan zorgverleners is om niet alleen te vragen naar kankerspecifieke ervaringen, maar om ook te kijken naar de andere rollen en ontwikkelingstaken van de patiënt. Praat met de AYA, vraag naar leeftijdsspecifieke gebeurtenissen en zoek waar de patiënt zijn of haar kracht uit put. Ten slotte is het belangrijk om de patiënt ook weer los te laten wanneer hij of zij dit aangeeft”, aldus Prins.

Samenwerking

Tijdens SPACE4AYA 2021 werd er ook gesproken over de stand van zaken van lopende projecten en wetenschappelijke studies, zoals de SURVAYA-, COMPRAYA- en INVAYA-studies.² Hierbij was er speciale aandacht voor de rol van patiënten in zowel het verbeteren van onderzoek als het opzetten van projecten om de zorg voor AYA's te verbeteren.

“De afgelopen jaren hebben we samen met patiënten veel bereikt om de AYA-zorg te verbeteren en een aantal belangrijke onderzoeksprojecten geïnitieerd”, aldus prof. dr. Winette van der Graaf, voorzitter van het stichtingsbestuur van het Nationaal AYA ‘Jong & Kanker’ Zorgnetwerk en internist-oncoloog bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam. Een voorbeeld van de interactie tussen onderzoekers en patiënten is de nauwe samenwerking tussen de COMPRAYA-onderzoeksgroep, het AYA Zorgnetwerk en de patiëntenorganisatie Stichting Jongeren en Kanker (SJK).¹⁻³

Via het AYA-denkmee-panel kunnen patiënten en naasten meedenken over onderzoek, zorg en (online) ondersteuning voor AYA's.⁴ Onderdeel van COMPRAYA is ook om samen met AYA's een online platform te realiseren waar AYA's hun kennis en ervaringen kunnen delen.

Referenties

1. AYA Zorgnetwerk. Te raadplegen via aya-zorgnetwerk.nl
2. Lopend onderzoek van het AYA Zorgnetwerk. Te raadplegen via ayazorgnetwerk.nl/onderzoek/lopend-onderzoek
3. Stichting Jongeren en Kanker. Te raadplegen via jongerenenkanker.nl
4. AYA-denkmee-panel. Te raadplegen via www.profielstudie.nl/aya-denkmee-panel

Onderzoek geeft impuls aan gepersonaliseerde radiotherapie longkankerpatiënt

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Physician assistant dr. Margriet Kwint (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) promoveerde op 18 mei jl. op de evaluatie van verschillende strategieën om de bestralingsbehandeling te optimaliseren voor patiënten met lokaal gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom.¹

Margriet Kwint is niet de eerste physician assistant die promoveert, maar wel de eerste binnen de radiotherapie. Het proces hier naartoe verliep gaandeweg. Kwint studeerde af op onderzoek naar dysfagie bij patiënten die radiotherapie krijgen. Haar bevindingen leidden tot een artikel in een medisch tijdschrift en een presentatie op een congres. “Zo werd ik gewijs in de wereld van het onderzoek”, vertelt ze. “Volgende onderzoeksprojecten leidden in 2017 tot het begin van mijn promotietraject. Het past in mijn streven om het werk in de kliniek en onderzoek met elkaar te verbinden in mijn werk. Met mijn promotie laat ik ook meteen aan mijn collega-physician assistants zien dat die ruimte er dus is.”

Beperkt behandelresultaat

De focus in het onderzoek van Kwint ligt op patiënten met lokaal gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom (LA-NSCLC). De standaardbehandeling in dit ziektestadium is gelijktijdige chemo-radiotherapie (CCRT) met adjuvante immunotherapie bij patiënten zonder progressie na CCRT. Een behandeling die gepaard gaat met toxiciteit (onder andere dysfagie, haar eerdere studieonderwerp) en waarvan de algehele overleving, ondanks dat het een op genezing gerichte behandeling is, nog steeds slecht is. “Deze patiënten zijn net het stadium voorbij dat een operatie nog technisch uitvoerbaar is om het tumorweefsel 100% te verwijderen”, zegt Kwint. “Slechts bij 5% is dit in tweede instantie, na de standaardbehandeling dus, toch nog geïndiceerd. Een hoge dosis radiotherapie gecombineerd met systemische behandeling is momenteel de beste beschikbare behandeling.”

Gepersonaliseerde behandeling

Kwint onderzocht mogelijkheden om in de radiotherapeutische behandeling voor deze patiënten tot personalisatie te komen. “Een aanpak die op meer fronten in de kankerbehandeling vaste

grond onder de voeten krijgt”, zegt ze. “Kijk bijvoorbeeld naar de DNA-typing die bij borstkanker wordt gebruikt om de beste behandeloptie te bepalen. Ook voor de LA-NSCLC-patiënten is een gepersonaliseerde behandeling no-

“In de radiotherapie wordt vaak gedacht dat meer beter is, maar we moeten echt rekening houden met de bijwerkingen”

dig, om de behandelresultaten te verbeteren en toxiciteit te verminderen.” Kwint wilde weten of de afname van het tumorvolume tijdens de behandeling voorspellend is voor de uitkomst ervan. “Dat verliep teleurstellend”, vertelt ze. “We hadden een mooi plan voor een dynamisch predictiemodel waarmee per individuele patiënt de uitkomst van de radiotherapie kon worden voorspeld en daarmee dus de keuze kon worden gemaakt voor een gepersonaliseerde adjuvante behandeling, maar dat bleek een dood spoor.”

Stralingsdosis aangepast

Wel lukte het om het specifieke dosisaanpak voor de LA-NSCLC-patiënten te optimaliseren. Kwint vertelt: “In een Amerikaanse studie waren patiënten gerandomiseerd tussen een hoge of een standaard dosis radiotherapie, op basis van de aanname dat een hogere dosis een beter resultaat zou geven. Maar het tegengestelde bleek het geval. Mede hierom zijn we in het Antoni van Leeuwenhoek teruggekomen op onze handelswijze om niet de standaard 60 Gy, maar 66 Gy toe te dienen. We zijn voor de lymfeklieren teruggegaan naar 60 Gy, om de bijwerkingen te reduceren. We wisten uit eerder onderzoek al dat volume heel voorspellend is voor de lokale controle en dachten dat dit ook voor de lymfeklieren zou gelden. Toen we dit in retrospectief onderzoek bekeken, bleek dat de overleving in de groep met de gereduceerde dosis op de lymfeklieren beter was en dat zij minder bijwerkingen hadden. In de radiotherapie wordt vaak gedacht dat meer beter is, maar we moeten echt rekening houden met de bijwerkingen, want die hebben ook invloed op de overleving.”

In hoeverre is hiermee de toxiciteit van

naar 3,6% voor dysfagie en de pulmonale toxiciteit van 4,1% naar nul.”

Patiëntselectie

Kwint analyseerde ook de patiëntselectie voor de behandeling van oligometastatische ziekte. Het hoofdstuk uit haar proefschrift hierover dateert nog uit de tijd waarin de aanpak van oligometastasen niet standaard was en patiënten in deze fase vaak nog palliatief werden behandeld in plaats van zowel de primaire tumor als de metastasen maximaal agressief te behandelen. “De patiënten die we daarvoor in het multidisciplinair overleg selecteren, komen met die agressieve behandeling tot een betere overleving”, vertelt ze. “We zijn ook goed in staat om tot een afgewogen patiëntselectie te komen. Andere gerandomiseerde studies op dit gebied zijn eerder gestopt, omdat het resultaat dermate duidelijk was dat het niet meer ethisch verantwoord was patiënten te randomiseren.” Kwint introduceerde voorts een beslissingsondersteunend systeem om de

Margriet Kwint



workflow voor beeldgeleide radiotherapie met *conebeam*-CT (CBCT) te optimaliseren. “De verbetering door

is dan belangrijk te kunnen voorspellen of die ontstoken zal raken, zodat je de patiënt daarin goed kunt bege-

van het aantal gevallen van ernstige dysfagie.”

Vervolgstappen

Opties voor vervolgonderzoek zijn er genoeg, stelt Kwint. De verandering van intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT) naar *volumetric modulated arc*-radiotherapie (VMAT)-techniek bijvoorbeeld, betekent dat de voorspellingsmodellen voor toxiciteit continu moeten worden geüpdatet. Daarnaast is het verder ontwikkelen van geperso-

naliseerde radiotherapie belangrijk. Hierbij kan onder andere worden gedacht aan het verder verhogen van de dosis op de primaire tumor met adaptieve radiotherapie tot wat per individuele patiënt mogelijk is, in combinatie met verlaging van de dosis op de lymfeklieren, waarmee de lokale controle hopelijk wordt verbeterd.

Daarnaast moet verder onderzoek plaatsvinden naar biomarkers die voorspellend zijn voor de behandeluitkomst. Een van deze biomarkers waarnaar momenteel onderzoek wordt gedaan

is de afname van het lymfocytenaantal. “Maar gelet op het feit dat dagelijks veel jongeren hun eerste sigaret roken, is behalve onderzoek naar de behandeling van longkanker, strengere antitabakspolitiek nodig om de wereldwijde longkankerpandemie te stoppen”, zegt Kwint.

Referentie

1. Kwint MH. Optimizing radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients. 2021.

“*Conebeam*-CT stelt ons in staat om te zien wat er tijdens de bestraling in de long gebeurt”

de CBCT stelde ons in staat om te zien wat er tijdens de bestraling in de long gebeurt”, vertelt ze. “Dus hebben we een stoplichtprotocol ontwikkeld voor de radiotherapeutisch laborant, op basis waarvan tijdens de behandeling kan worden bijgestuurd als dit nodig is. Je kunt bijvoorbeeld denken dat een long is ingeklapt, maar als de tumor kleiner wordt en de long dus weer ruimte krijgt om zich te vullen met lucht, kan de positie van de tumor veranderen. Als je dat niet ziet, bestraal je niet meer op de juiste plek. In 10% van de gevallen bleek het noodzakelijk om tijdens de bestraling een nieuwe berekening te maken. Getrainde radiotherapeutisch laboranten zijn nu in staat om hierop te sturen zonder voor elke kleine verandering de behandelaar erbij te hoeven halen.” Kwint verzorgt nu trainingen hiervoor. “Ook in andere centra waar met CBCT wordt gewerkt zal inmiddels zeker een soortgelijk stoplichtprotocol worden gebruikt”, zegt ze.

Als laatste optimaliseerde Kwint het model om het risico op acute slokdarmtoxiciteit te verminderen. “Bij bestraling van de lymfeklieren kom je dichtbij de slokdarm”, vertelt ze. “Het

leiden. De aanpak om te proberen om dosishotspots in de slokdarm te voorkomen, leidt tot een vermindering

HET KAN OOK ANDERS!



Add-on

Teysono® is een add-on geneesmiddel. De kosten van de behandeling worden volledig vergoed bij de volgende behandelindicaties:

- De behandeling van gevorderd maagcarcinoom indien in combinatie met cisplatine of carboplatine.
- De behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom of coloncarcinoom bij intolerantie van capecitabine.
- Adjuvante behandeling van coloncarcinoom bij intolerantie voor capecitabine of 5-FU³.

Teysono® = (S-1) Behandelen ondanks 5-FU geïnduceerd Hand Voet Syndroom^{1,2,3}

1. Ajani JA, et al. Eur J Cancer. 2013 nov;49(17):3616-24 2. Teysono® Summary of Product Characteristics. Nordic Group BV
Teysono® (S-1) is in combinatie met cisplatine geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom.
3. Add-on vergoedingstekst Teysono®

Standaard profylactische hersenbestraling bij kleincellig longcarcinoom is schot hagel

DRS. MARC DE LEEUW, WETENSCHAPSJOURNALIST

Landelijk is consensus nodig rond het gebruik van profylactische hersenbestraling of van MRI-surveillance bij mensen met kleincellig longcarcinoom. Uit een studie van het UMC Utrecht blijkt dat het beleid van radiotherapeuten per ziekenhuis sterk verschilt. “Patiënten moeten de ruimte krijgen om te kiezen voor MRI-surveillance of profylactische hersenbestraling”, vindt aios radiotherapie dr. Peter van Rossum.

Standaard profylactische hersenbestraling om hersenmetastasen te voorkomen bij kleincellig longcarcinoom (SCLC), is schieten met een schot hagel, zegt Peter van Rossum. “Ongeveer 60% van deze patiënten krijgt geen hersenmetastasen, waardoor ze onnodig stralingsschade aan het brein oplopen, zoals blijvend geheugen- en concentratieverlies. Al sinds de jaren 90 is profylactische craniële bestraling (PCI) gangbare praktijk bij patiënten met SCLC, maar het is eigenlijk een ouderwets middel dat dateert uit de tijd toen er nog geen MRI’s beschikbaar waren om metastasen op te sporen. Omdat chemotherapie over het algemeen goed aanslaat bij SCLC, maar niet de bloed-hersenbarrière kan passeren, wilden behandelaars ook iets hebben om hersenmetastasen te bestrijden. PCI bleek daarbij effectief en wordt standaard toegepast, ook bij die patiënten die uiteindelijk geen hersenmetastasen ontwikkelen. Ik ben er voor om patiënten te informeren over regelmatige MRI-scans als alternatief:

eerst afwachten of hersenmetastasen ontstaan, dan pas bestralen.”

Slechte prognose

Met meer dan twee miljoen nieuwe gevallen per jaar is longkanker de meest gediagnosticeerde vorm van kanker wereldwijd: 11,6% van het totaal aantal kankergevallen. Een subtype van longkanker is SCLC, goed voor ongeveer 13% van de longkankergevallen. SCLC heeft sterk de neiging om uit te zaaien: 16% van de patiënten heeft bij de diagnose al hersenmetastasen. Twee jaar na de diagnose is dit bij 58% het geval. Op het moment van de diagnose wordt vaker een gevorderd stadium van longkanker vastgesteld (*extensive stage* SCLC; ES-SCLC) dan een beginstadium (*limited stage* SCLC; LS-SCLC): 63% versus 37%. ES-SCLC heeft een slechte prognose met een tweejaarsoverleving van 13%, terwijl LS-SCLC een tweejaarsoverleving heeft van 43% en een vijfjaarsoverleving van 25%.¹

Onderzoek

PCI wordt al decennialang gebruikt om de incidentie van hersenmetasta-

sen bij zowel ES-SCLC als LS-SCLC te verminderen. Een belangrijk fundamenteel voor PCI als behandeling voor LS-SCLC is een meta-analyse van Aupérin et al. uit 1999.² Voor de toepassing van PCI bij ES-SCLC vormde de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-trial van prof. dr. Ben Slotman uit 2007 de onderbouwing.³ Sinds de publicatie van deze twee studies is PCI onderdeel van de standaardbehande-

ling bij zowel ES-SCLC als LS-SCLC. Een studie van Takahashi et al. uit 2017 zette PCI bij ES-SCLC echter op losse schroeven, vertelt Van Rossum.⁴ “Uit deze studie bleek namelijk dat de overleving bij deze vorm van SCLC niet beter was in de groep die PCI onderging dan in de groep waarbij het ontstaan van hersenmetastasen eens per drie maanden werd gecontroleerd met een MRI-scan. MRI-surveillance zou dus PCI kunnen vervangen.”

Peter van Rossum (foto: © UMC Utrecht)



Verkorte Productinformatie Piqray® 50, 150, 200 mg filmomhulde tabletten

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling Elke filmomhulde tablet bevat 50, 150 of 200 mg alpelisib. **Indicatie(s)** in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen en mannen, met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HR+, HER2- borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie. **Farmacotherapeutische groep** overige antineoplastische middelen **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen** Werkzaamheid, bij patiënten eerder behandeld met fulvestrant, is niet als vastgesteld beschouwd. Behandeling dient definitief te worden stopgezet en niet opnieuw gestart te worden bij patiënten met ernstige overgevoeligheidsreacties (o.a. anafylactische reactie en shock). Behandeling niet starten bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huidreacties. Bij tekenen of symptomen van ernstige huidreacties, dient behandeling te worden onderbroken. Als ernstige huidreactie wordt bevestigd, dient behandeling definitief te worden stopgezet en niet opnieuw gestart te worden. Ernstige hyperglykemie is gemeld, daarom zijn frequente zelfcontroles aanbevolen in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling. Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus hebben mogelijk geïntensiveerde diabetesbehandeling nodig en moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Bij patiënten met nieuwe of verergerende ademhalingsymptomen of bij wie vermoed wordt dat ze pneumonitis hebben ontwikkeld, dient de behandeling onmiddellijk te worden onderbroken en definitief te worden stopgezet bij patiënten met bevestigde pneumonitis. Dosisonderbreking, -verlaging of stopzetting kan nodig zijn op basis van de ernst van de diarree. Voorzichtigheid is geboden wanneer Piqray en bisfosfonaten of denosumab ofwel gelijktijdig ofwel opeenvolgend worden gebruikt. Behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met aanhoudende osteonecrose van de kaak en moet standaard medische behandeling worden gestart. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel werden niet bestudeerd bij patiënten met symptomatische viscerale ziekte. **Bijwerkingen** Zeer vaak urineweginfectie, anemie, lymfocytentelling verlaagd, plaatjestelling verlaagd, plasmaglucoze verhoogd of verlaagd, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypocalciëmie, magnesiüm verlaagd, hoofdpijn, dysgeusie, diarree, misselijkheid, stomatitis, braken, abdominale pijn, dyspepsie, rash, alopecia, pruritus, droge huid, vermoeidheid, mucosale ontsteking, perifeer oedeem, pyrexie, mucosale droogheid, gewicht verlaagd, bloedcreatinine verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, lipase verhoogd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengd, albumine verlaagd **Vaak** Overgevoeligheid, dehydratie, insomnia, gezichtsvermogen wazig, droog oog, hypertensie, lymfoedeem, pneumonitis, tandpijn, gingivitis, gingiva-pijn, cheilitis, erytheem, dermatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, erythema multiforme, spierspasmen, myalgie, osteonecrose van kaak, acuut nierletsel, oedeem, geglycosylerde hemoglobine verhoogd **Soms** ketoacidose, pancreatitis, Stevens-Johnson-syndroom. **Afleverstatus** UR **Verpakking en prijs** Zie Z-Index **Vergoeding** Financiering verloopt via add-on. **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Haaksbergweg 16, 1101 BX Amsterdam **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 088-0452555. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via www.novartis.nl/medicijnen. **Datering verkorte productinformatie** januari 2021.

 NOVARTIS | Reimagining Medicine

 **PIQRAY®**
(alpelisib) tablets

Referenties: 1. Robert C, Grob JJ, Stroykovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019;381:626-36. 2. Hoffner B, Benchich K. Trametinib: A Targeted Therapy in Metastatic Melanoma. J Adv Pract Oncol. 2018, 9:741-745.

Verkorte Productinformatie voor de combinatietherapie van Tafinlar® 50 mg en 75 mg harde capsules en Mekinist® 0,5 mg en 2 mg filmomhulde tabletten. **Samenstelling** Tafinlar: Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat gelijk aan 50 of 75 mg dabrafenib. Mekinist: Elke filmomhulde tablet bevat trametinib-dimethylsulfoxide gelijk aan 0,5 of 2 mg trametinib. **Indicaties** Behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie (voor monotherapie met dabrafenib of monotherapie met trametinib zie de volledige SmPC). Adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie. Behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker met een BRAF V600-mutatie. **Farmacotherapeutische groep** Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen** Vanwege een lage werkzaamheid van de combinatiebehandeling bij patiënten met melanoom die een progressie vertonen op een voorafgaande BRAF-remmer moet vóór de start van deze combinatiebehandeling andere behandelingsopties worden overwogen. Ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen zijn gemeld met ernstige rigor, dehydratie, hypotensie en/of acute prerenale nierinsufficiëntie bij patiënten met een normale nierfunctie bij aanvang van de behandeling. De incidentie en de ernst van koorts zijn verhoogd bij de combinatiebehandeling. De behandeling moet worden onderbroken als de temperatuur van de patiënt 38,5°C of hoger is. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van infectie. Nieuwe maligniteiten, cutane en niet-cutane, kunnen voorkomen. Vanwege het risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom van de huid en nieuwe primaire melanomen wordt voorafgaand aan de behandeling, tijdens en tot 6 maanden na de behandeling huidonderzoek aanbevolen. Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten patiënten een onderzoek van het hoofd en de hals/nek ondergaan samen met een computertomografische (CT) scan van de borst en buik. Gedurende de behandeling moeten patiënten waar klinisch nodig worden gecontroleerd. Als patiënten eerder kanker hebben gehad of op dit moment kanker hebben die samenhangt met RAS-mutaties, dan moeten voorafgaand aan het gebruik van dabrafenib de voordelen en risico's zorgvuldig overwogen worden. Hemorragie, inclusief grote bloedingen en fatale bloedingen, is gemeld bij de combinatiebehandeling. Er zijn af en toe meldingen van acute, ernstige linkerventrikelsufficiëntie als gevolg van myocardiitis geweest. Volledig herstel werd waargenomen na het stoppen van de behandeling. Nierfalen en granulomateuze nefritis zijn gemeld. Tijdens de behandeling moeten patiënten routinematig worden gecontroleerd op serumcreatinine. Wanneer het creatinine omhoog gaat, is het misschien nodig om de behandeling te onderbreken. Vanwege het risico op leverwerkingen bij de combinatiebehandeling wordt aanbevolen de leverfunctie om de vier weken gedurende 6 maanden na het begin van de behandeling met trametinib, en daarna indien klinisch geïndiceerd te controleren. Oogheelkundige reacties, waaronder uveïtis, iridocyclitis en/of iritis, zijn gemeld in klinische onderzoeken. Patiënten moeten tijdens de behandeling routinematig gecontroleerd worden op klachten en symptomen met betrekking tot hun gezichtsvermogen (zoals verandering in het gezichtsvermogen, fotofobie en oogpijn). Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, moet de behandeling met dabrafenib gestaakt worden totdat de oogontstekingen zijn verdwenen. Pancreatitis is waargenomen; onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer dabrafenib weer wordt gestart na een aanval van pancreatitis. Bij klachten van longembolie of diepe veneuze trombose, zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van armen of benen, moeten patiënten meteen medische hulp zoeken. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties voordat de behandeling wordt gestart en moeten nauwlettend worden gemonitord op huidreacties. Bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties moet de behandeling worden gestaakt. Bij levensbedreigende longembolie moet de behandeling met dabrafenib en trametinib permanent worden stopgezet. Behandeling dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met risicofactoren voor gastro-intestinale perforatie, zoals een voorgeschiedenis van diverticulitis, metastasen naar het maag-darmkanaal en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een erkend risico op gastro-intestinale perforatie. Gevallen van sarcoidose, voornamelijk met betrekking tot de huid, longen, ogen en lymfeklieren, zijn gemeld. Als sarcoidose is vastgesteld, moet een relevante behandeling worden overwogen. Het is belangrijk dat sarcoidose niet verkeerd wordt geïnterpreteerd als ziekteprogressie. Dabrafenib is een substraat voor de metabolerende enzymen CYP2C8 en CYP3A4. Sterke inductoren van deze enzymen moeten indien mogelijk vermeden worden tijdens de behandeling. Gelijktijdig gebruik van dabrafenib en warfarine of dabrafenib en digoxine kan resulteren in een verminderde blootstelling aan respectievelijk warfarine of digoxine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle wordt aanbevolen wanneer dabrafenib gelijktijdig met warfarine of digoxine gebruikt wordt en na discontinuatie van dabrafenib. Dabrafenib en trametinib mogen niet worden toegediend aan zwangere vrouwen. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 16 weken na de laatste dosis. Dabrafenib kan de werkzaamheid van orale en systemische hormonale anticonceptiemethoden verminderen en een andere effectieve methode van anticonceptie moet worden gebruikt. **Bijwerkingen combinatietherapie** Zeer vaak nasofaryngitis, afgenomen eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, hypertensie, hemorragie, hoest, buikpijn, constipatie, diarree, nausea, braken, droge huid, pruritus, rash, erytheem, artralgie, myalgie, pijn in ledematen, spierspasmen, vermoeidheid, koude rillingen, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie, influenza-achtige ziekte, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd. Vaak urineweginfecties, cellulitis, folliculitis, paronychia, pustulaire rash, plaveiselcelcarcinoom van de huid, papilloom, seborrhoïsche keratose, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie, wazig zien, visusstoornis, uveïtis, ejactiëfractie afname, hypotensie, lymfoedeem, dyspneu, droge mond, stomatitis, acneïforme dermatitis, actinische keratosen, nachtzweeten, hyperkeratose, alopecia, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, huidalessies, hyperhidrose, panniculitis, fissuren in de huid, fotosensitiviteit, slijmvliesontsteking, gezichts-oedeem, bloed alkalinefosfatase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd. Soms nieuw primair melanoom, acrochordus, overgevoeligheid, sarcoidose, chorioretinopathie, retinolaosering, periorbitaal oedeem, bradycardie, pneumonitis, pancreatitis, colitis, nierfalen, nefritis. **Afleverstatus** UR **Verpakking en Prijs** Zie Z-Index. **Vergoeding** Financiering verloopt via add-on. **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Haaksbergweg 16, 1101 BX Amsterdam. **Meer informatie** De volledige productinformatie van Tafinlar en Mekinist kunt u opvragen via 088-0452555 of raadplegen via www.novartis.nl/medicijnen. **Datering verkorte productinformatie combinatietherapie** januari 2021.

 NOVARTIS

 **Tafinlar®**
(dabrafenib) +  **Mekinist®**
(trametinib)

Deze controversie was voor Van Rossum de aanleiding om te onderzoeken welke trends rondom PCI-gebruik bij SCLC in Nederland zichtbaar zijn. “In de studie werden de trends in voorschrijven van PCI in Nederland tussen 2010 en 2018 bepaald in een real-world-cohort. Er werd nagegaan welke patiëntkenmerken, tumorkarakteristieken en aan de behandeling gerelateerde kenmerken de keuze bepalen om al dan niet met PCI te behandelen. Ook werd een survey gedaan onder 41 Nederlandse radiotherapeuten om te achterhalen waarom ze al dan niet PCI toepassen.”

Significant dalende trend

Een opmerkelijke bevinding in de cohortstudie, die 10.264 patiënten besloeg, was dat de toepassing van PCI bij zowel LS-SCLC als ES-SCLC significant daalde in de incidentiejaren 2017 en 2018 in vergelijking met de incidentiejaren 2010-2014. Ook na correctie voor bekende factoren die het gebruik van PCI bij SCLC beïnvloeden - leeftijd, WHO-performance-status, ziektestadium en bestraling van de longtumor - bleef deze trend significant, vertelt Van Rossum. “Hiervoor zijn verschillende verklaringen. Radiotherapeuten geven in de survey aan minder vaak PCI voor te schrijven na publicatie van de Takahashi-trial. Hoewel deze studie alleen ging over ES-SCLC, hebben radiotherapeuten deze resultaten blijkbaar ook geëxtrapoleerd naar LS-SCLC, want ook bij deze subgroep wordt PCI sinds deze studie minder gebruikt. De vraag is of dat terecht is, want goed bewijs hiervoor ontbreekt. Een andere verklaring is dat er meer oog is gekomen voor de kwaliteit van leven. Het is niet mis om het brein te bestralen. Binnen een jaar na de bestraling ontstaan vaak geheugen- en concentratiestoornissen en na twee jaar kan schade aan de witte stof ontstaan. Radiotherapeuten overwegen vaker dan vroeger in samenspraak met de patiënt of ze PCI nog wel willen.”

MRI-capaciteit

Als de Takahashi-trial inderdaad heeft geleid tot deze significante daling van PCI-gebruik bij SCLC, dan zou je op grond van diezelfde studie ook een evenredige toename van MRI-surveillance mogen verwachten, zegt Van Rossum. “Maar dat is niet zo. We hebben een relatie met de MRI-capaciteit van het instituut kunnen aantonen. Radiotherapeuten die ontkenen dat de Takahashi-trial hun beleid beïnvloedde, werkten significant vaker in een ziekenhuis met beperkte MRI-capaciteit. Er zijn ziekenhuizen die prima elke drie maanden een MRI kunnen uitvoeren. Maar ziekenhuizen met een kleinere MRI-capaciteit zullen patiënten moeten doorverwijzen naar een ander ziekenhuis. Dat is ingewik-

keld qua vergoeding, dus daarover zal een discussie moeten plaatsvinden.”

Consensus nodig

De survey bracht nog iets aan het licht. Een vijfde van de radiotherapeuten gaf aan dat ze bij ES-SCLC altijd PCI aanbevelen, bij LS-SCLC was dat ongeveer de helft. Van de radiotherapeuten gaf 71% aan dat ze soms en 7% dat ze nooit PCI aanbevelen bij patiënten met ES-SCLC, terwijl bij LS-SCLC 44% dit soms en 2% dit nooit

adviseert. Van Rossum: “Dit wijst erop dat er geen uniform behandelbeleid is voor PCI. Landelijke consensus is dus hard nodig.”

Om een consistent behandelbeleid te bereiken, is meer onderzoek nodig, zegt Van Rossum. “Daarom wordt momenteel PCI versus MRI-surveillance opnieuw onderzocht. In Amerika loopt er al een gerandomiseerde studie, de MAVERICK-trial, waarin wordt gekeken naar MRI-surveillance alleen versus MRI-surveillance in combinatie met

PCI. In Europa gaat de EORTC een trial starten naar PCI versus MRI.”

Shared decision making

Van Rossum hoopt dat door de resultaten van de studie waaraan hij meewerkte en de kennis die uit de lopende trials nog naar voren zal komen, radiotherapeuten nog vaker zullen kiezen voor *shared decision making* met de patiënt. “Patiënten moeten beter worden geïnformeerd over het alternatief voor PCI. Ze moeten daarbij zelf

de keuze hebben. De MRI-capaciteit mag daarbij geen beperkende factor zijn. Organisatorische afstemming is nodig, zodat iedere patiënt die dat wil MRI-surveillance kan krijgen.”

Referenties

1. Tomassen ML, et al. Clin Transl Radiat Oncol 2021;27:157-63.
2. Aupérin A, et al. N Engl J Med 1999;341:476-84.
3. Slotman B, et al. N Engl J Med 2007;357:664-72.
4. Takahashi T, et al. Lancet Oncol 2017;18:663-671.



CABOMETYX[®]
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

WHEN 1ST LINE TREATMENT HAS ENDED:

TAKE CONTROL



CABOMETYX is the only single-agent TKI to demonstrate an overall survival benefit in 2L aRCC^{1*}

Median OS: 21.4 vs. 17.1 months everolimus
(HR 0.70, 95% CI: 0.58-0.85); *p*=0.0002¹



Manageable tolerability profile

Proven across clinical trials¹⁻⁴



Independent validation

Validated and recommended by major (inter)national bodies & guidelines⁵⁻⁹

* In a Phase 3, randomised, open-label study comparing CABOMETYX[®] (n=330) with everolimus (n=328) in adult patients with aRCC progressing after prior anti-VEGF therapy.¹

CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC):²

- in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk per IMDC criteria
- in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.

References: 1. Motzer RJ, et al. Br J Cancer. 2018;118(9):1176-8. 2. Cabometyx[®] (cabozantinib). Summary of Product Characteristics. Last accessed April, 2020. 3. Choueiri TK, et al. Lancet Oncol. 2016;17(7): 917-27. 4. Choueiri TK, et al. Eur J Cancer. 2018;94:115-25. 5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 4.2019 - April 2019. 6. Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019;30(5):706-20. 7. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: cabozantinib, 2018. Available from: www.ema.europa. Accessed April 2019. 8. NVMO-commissie BOM. Medische oncologie. 2016;19(9):41-44. 9. NVMO-commissie BOM. Medische oncologie. 2019;21(1):29-32.

1L: First-Line, 2L: Second-Line, CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database, OS: Overall Survival, TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor.

Verkorte productinformatie elders in dit blad.



IPSEN ONCOLOGY
Innovation for patient care

CBZ-NL-000542

2021 - vol 12 - nummer 3 29

Onderzoek brengt gepersonaliseerde behandeling van endometriumcarcinoom dichterbij

DRS. FRANK VAN WIJCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Een ambitieus programma van vier internationale klinische trials moet op basis van de moleculaire classificatie adjuvante behandeling op maat mogelijk maken voor vrouwen met endometriumcarcinoom. Internist-oncoloog dr. Judith Kroep (Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden) zal namens de TransPORTEC-groep en de Dutch Gynaecological Oncology Group (DGOG) leiding geven aan een van deze klinische trials waarin wordt onderzocht of aanvullende immunotherapie meerwaarde heeft bij de patiëntgroep met mismatch-repair-deficiënte endometriumcarcinomen, en patholoog dr. Tjalling Bosse zal een centrale biobank en geïntegreerd biomarker-onderzoek opzetten.

KWF Kankerbestrijding heeft een onderzoekssubsidie van 980.000 euro toegekend aan een onderzoeksgroep van het Leids Universitair Medisch

voor de prospectieve adjuvante MMRd/GREEN-trial bij patiënten met een hoog-risico endometriumcarcinoom (HREC) met mismatch-repairdeficiën-



Judith Kroep

ment IN endometrial cancer Based On molecular features)-programma (zie Kader). Met RAINBO neemt deze onderzoeksgroep een volgende stap na de serie succesvolle PORTEC-studies naar de postoperatieve behandeling van vrouwen met endometriumcarcinoom. Studies die wereldwijd aanleiding hebben gegeven tot verbeteringen van de behandeling van patiënten met endometriumcarcinoom.

Het RAINBO-programma vindt zijn oorsprong in de translationele studies van het internationale TransPORTEC-consortium. Tjalling Bosse: "Het is echt heel indrukwekkend hoe een onderzoekslijn, die zijn oorsprong kent in de jaren 90 met PORTEC-1, zich telkens blijft vernieuwen, met nu deze nieuwe set van vier trials voor gepersonaliseerde behandeling van patiënten met endometriumcarcinoom. Waarbij nu bijvoorbeeld voor het eerst immunotherapie voor deze patiëntengroep op basis van tumorbiologie beschikbaar komt. De noodzakelijke internationale samenwerking en de samenhang van de vier trials maken het RAINBO-programma ambitieus en complex, maar tegelijkertijd uniek en vooruitstrevend." AstraZeneca stelt de durvalumab beschikbaar en KWF Kankerbestrijding heeft het management van de trial financieel mogelijk gemaakt.

Behalve zijn directe rol in MMRd/GREEN geeft Bosse ook leiding aan de translationele commissie van het RAINBO-programma, en is hij verantwoordelijk voor de RAINBO-biobank

Tjalling Bosse (foto: © Richard Guijt)

Kroep: "De aanname is dat we patiënten met endometriumcarcinoom veel meer een gepersonaliseerde behandeling kunnen gaan bieden"

Centrum (LUMC) ter ondersteuning van dit unieke trialprogramma; voor het centrale RAINBO-management (onder leiding van prof. dr. Carien Creutzberg en dr. Nanda Horeweg),

tie (MMRd) (Judith Kroep) en voor het management van een centrale biobank en geïntegreerd biomarkeronderzoek naar welke tumorvariabelen een rol spelen bij het effect van de immuno-

therapie (Tjalling Bosse). De onderzoeksgroep bestaat verder uit dr. Stephanie de Boer (afdeling Radiotherapie, LUMC) en prof. dr. Vincent Smit (afdeling Pathologie, LUMC) in nauwe samenwerking met de internationale

TransPORTEC-groep. Deze onderzoeksgroep wil voor de MMRd/GREEN-trial de hypothese bewijzen dat toevoegen van durvalumab, dat specifiek bindt aan de immuunreceptor PD-L1, aan adjuvante radiotherapie de (recidief-vrije) overleving van patiënten met een MMRd-HREC zal verbeteren.

Vervolgonderzoek

Het is geen op zichzelf staande trial, maar een van de vier onderdelen van het RAINBO (*Refining Adjuvant treat-*



PORTEC als uitgangspunt, vervolg in RAINBO

Onder de naam PORTEC loopt al jaren een serie elkaar opvolgende Nederlandse studies met internationale inbreng naar postoperatieve behandeling van vrouwen met endometriumcarcinoom. In elk onderdeel wordt een ander aspect van de behandeling - uitwendige of inwendige bestraling, uitwendige bestraling al dan niet gecombineerd met chemotherapie - onderzocht.

RAINBO is het vervolg op de PORTEC-studies, een programma van vier trials, bedoeld om de behandeling preciezer te kunnen afstemmen op de kenmerken van de individuele tumoren.¹ Hiervoor wordt internationaal samengewerkt in het TransPORTEC-consortium. De eerdere TransPORTEC-studies hebben sterk bewijs geleverd dat endometriumcarcinoom op basis van de moleculaire classificatie moet worden behandeld. Vandaar dat het RAINBO-programma bestaat uit vier trials.

- De p53abn/RED-trial: hierin wordt adjuvante chemoradiatie onderzocht, gevolgd door behandeling met olaparib of standaard follow-up bij patiënten met p53-gemuteerd (aangetoond met immunohistochemie) HREC.
- De MMRd/GREEN-trial: hierin wordt durvalumab versus placebo gedurende adjuvante radiotherapie en tot in totaal één jaar onderzocht bij patiënten met MMRd-HREC.
- De NSMP/ORANGE-trial: hierin wordt adjuvante therapie met of zonder endocriene therapie onderzocht bij patiënten met HREC zonder specifieke moleculaire kenmerken (*no specific molecular profile*, NSMP).
- De POLEmut/BLUE-trial: deze is gericht op de escalatie van de adjuvante behandeling, en is dus een een-armige observatieproef na chirurgie bij patiënten met POLE-gemuteerd endometriumcarcinoom.

Patiënten worden na moleculaire classificatie gerekruteerd in het internationale programma en op basis van het moleculaire subtype van hun tumor toegewezen aan een van de vier trials.

Referentie

1. RAINBO-trial. Te raadplegen via www.nvog.nl/koepels-en-pijlers/pijler-oncologie/dgog/studies/rainbo/



die tot stand komt op basis van de vier onderdelen van RAINBO. “We ontwikkelen nu al plannen voor het translationele onderzoek dat we kunnen doen als we dat tumorweefsel tot onze beschikking hebben”, zegt hij.

Onderzoeksdoel

Het belangrijkste doel van de MMRd/GREEN-trial is onderzoek naar de werkzaamheid van durvalumab versus placebo tijdens/na adjuvante radiotherapie, voor vrouwen met stadium II-MMRd-HREC met lymfebaaninvasie (LVSI+) en stadium III-MMRd-HREC, door vergelijking van de driejaars recidiefvrije overleving. Andere doelen zijn het bepalen van de recidiefvrije en algehele overleving na vijf jaar, de ervaren bijwerkingen, de kwaliteit van leven van de deelnemers en translationeel onderzoek. “De PORTEC-3-studie heeft ons geleerd dat toevoeging van chemotherapie aan de radiotherapie bij deze groep patiënten geen meerwaarde laat zien en dat vooral p53abn-HREC profiteert van de combinatie chemoradiotherapie. Voor MMRd-HREC verwachten we meer baat van het toevoegen van immunotherapie aan radiotherapie. Onze verwachting, gebaseerd op resultaten uit de PORTEC-3-studie en de werking van checkpointremmers bij MMRd solide tumoren, waaronder gemetastaseerd endometriumcarcinoom met progressie op standaard systeemtherapie, is dat de eventvrije overleving met 13% zal toenemen, van 65% naar 78%”, zegt Judith Kroep.

Waardevolle combinatie

Bosse: “Het waardevolle van het feit dat onze studie niet op zichzelf staat, maar een van de vier onderdelen is van de RAINBO-programma, is dat voor iedere HREC-patiënt een trial beschikbaar is. Geen enkele patiënt valt buiten de boot. De groep met MMRd betreft ongeveer 30% van alle patiënten met endometriumcarcinoom. Wie in de andere groepen valt, kan dus per de-

finitie terecht in de P53abd/RED-, NSMP/ORANGE- of POLEmut/BLUE-studies. Een voorwaarde is wel dat ze reeds een in opzet curatieve resectie hebben ondergaan. Bovendien zal de tumor moleculair geclassificeerd moeten worden voor inclusie.”

Belangrijke kennisontwikkeling

Zowel Bosse als Kroep verwacht dat de vier RAINBO-trials grote gevolgen zullen hebben voor de klinische prak-

tijk. “De aanname is dat we patiënten met endometriumcarcinoom veel meer een gepersonaliseerde behandeling

kunnen gaan bieden”, zegt Kroep. “En daarmee een betere kwaliteit van leven. We zullen beter in staat zijn om

te bepalen voor welke patiënten het zaak is de adjuvante behandeling te intensiveren, en voor wie precisetherapie

de standaardbehandeling overtreft.” Maar dat is niet het hele verhaal, vult Bosse aan. “Dé grote waarde van de

gekozen gecombineerde aanpak in de vier onderdelen van de RAINBO-studies is dat we heel veel nieuwe kennis opbouwen over endometriumcarcinomen en over de moleculaire classificatie als basis voor de behandeling ervan. De klinische evidence die we aan deze studies gaan ontleunen, levert de input voor de volgende internationale richtlijn voor de behandeling van endometriumcarcinoom. Het gaat ons het noodzakelijke bewijs opleveren voor wat we nu al denken dat een goed idee is.”

Bosse: “Voor iedere patiënt met hoog-risico endometriumcarcinoom is in het RAINBO-programma een trial beschikbaar”



WHERE PRECISION
and
STRENGTH MEET

Test for *RET*¹
Treat with Retsevmo^{*}



Advanced *RET* Fusion-Positive NSCLC^{1,2}

**64%
ORR**
(95% CI: 54, 73)

Previously received at least platinum-based chemotherapy (n=105)
17.5 months median DoR
16.5 months median PFS



Advanced *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer (Non-MTC)^{1,3}

**79%
ORR**
(95% CI: 54, 94)

Previously treated with sorafenib and/or lenvatinib (n=19)
18.4 months median DoR
20.1 months median PFS



Advanced *RET*-Mutant MTC^{1,3}

**69%
ORR**
(95% CI: 55, 81)

Previously treated with cabozantinib and/or vandetanib (n=55)
Median DoR not reached
Median PFS not reached

Indications⁴: Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with:

- advanced *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy.
- advanced *RET* fusion positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib.

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced *RET*-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.

Zeer vaak voorkomende (≥1/10) bijwerkingen zijn: verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, elektrocardiogram QT verlengd, hypertensie, abdominale pijn, diarree, nausea, braken, constipatie, droge mond, rash, pyrexie, vermoeidheid, oedeem, ALAT verhoogd, ASAT verhoogd, plaatjes verlaagd, lymfocytentelling verlaagd, magnesium verlaagd, creatinine verhoogd, hemorragie. Zie voor aanbevolen dosis-aanpassingen de SmPC¹

^{*} Retsevmo was designed to selectively target RET, the primary driver of certain RET-driven cancers⁴

Referenties: 1. RETSEVMO SmPC (vigerende versie). Beschikbaar op www.lilly.nl. 2. Drilon A, et al. NEJM 2020; 383: 813-824. 3. Wirth LJ, et al. NEJM 2020; 383: 825-835. 4. Drilon A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(3): 151-167.
Voor de verkorte samenvatting van de productkenmerken, zie elders in deze uitgave.



PP-SE-NL-0100

8^e Voorjaarssymposium Verpleegkundig Specialisten Oncologie

Op 22 en 23 maart vond het jaarlijkse voorjaarssymposium van het Netwerk Verpleegkundig Specialisten Oncologie plaats. De 8^e editie zou eigenlijk in 2020 zijn, maar ging toen door de eerste coronalockdown op het laatste nippertje niet door. Dit jaar was het voorjaarssymposium online, maar daardoor niet minder interessant. Op afstand leerden deelnemers dat farmacogenetica en de inzet van tumororganoïden mogelijkheden bieden om medicatie op maat te geven. Ook passeerde het onderwerp ‘Late cardiovasculaire aandoeningen ten gevolge van oncologische behandelingen’ de revue.



Tumororganoïden zijn minitumoren die gekweekt worden uit tumorweefsel. De zo verkregen 3D-structuurtjes behouden de eigenschappen en karakteristieken van de tumor waaruit het biopt is genomen; zelfs als deze in een muis worden getransplanteerd. “Als de tumor bij een patiënt uitzaait naar de lever, dan zaait de bijbehorende tumororganoïd in de muis ook uit naar de lever. Hetzelfde geldt voor de longen”, vertelt Jeanine Roodhart.

De tumororganoïden worden voor twee klinische doeleinden onderzocht: 1) voorspellen of een middel of een combinatie van middelen effectief is bij een patiënt, 2) ontwikkeling van nieuwe antikankertherapieën.

Effect bij patiënt voorspellen

Momenteel is niet goed te voorspellen welke middelen effectief zullen zijn bij patiënten met colorectaal carcinoom.

Tumororganoïden: toekomstmuziek voor zorg op maat?

DR. MARIJKE VAN OOSTEN, WETENSCHAPSJOURNALIST

Dr. Jeanine Roodhart, internist-oncoloog in het UMC Utrecht, sprak tijdens het 8^e Voorjaarssymposium Verpleegkundig Specialisten Oncologie over de klinische toepassingen van tumororganoïden.

“We weten wel dat bijvoorbeeld oxaliplatine en irinotecan effectief zijn bij 60% van de patiënten, maar niet bij welke 60%”, zegt Roodhart. “40% krijgt dus een middel dat niet effectief is, maar wel bijwerkingen geeft.”

Om te voorspellen of middelen effectief zijn bij een patiënt, worden tumororganoïden gekweekt uit een biopt van die patiënt en vervolgens blootgesteld aan allerlei antikankermiddelen. De theorie is: gaan de minitumoren dood, dan is het aangeboden middel effectief bij de patiënt; verandert er weinig in het kweekbakje, dan is het middel niet effectief.

Roodhart: “In een *proof of concept* is aangetoond dat dit principe werkt: de respons van de tumororganoïd komt overeen met de respons bij de patiënt.” Momenteel wordt in een studie met 150 patiënten met gemetastaseerd

colorectaal carcinoom de gevoeligheid van de tumororganoïdtest onderzocht. Roodhart: “Als we zeker weten dat tumororganoïden de respons bij een patiënt goed voorspellen, dan kunnen we in de toekomst een persoonlijk behandeladvies geven en niet-effectieve behandelingen achterwege laten.” Nog wel een aandachtspuntje: tussen het afnemen van het biopt en een behandeladvies zit nog een aantal weken. “Dat proberen we naar zo kort mogelijk terug te brengen”, zegt Roodhart.

Nieuwe behandelstrategieën

Tumororganoïden zijn ook te gebruiken voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Het UMC Utrecht heeft samen met het Hubrecht Instituut en de HUB-stichting een biobank opgericht waarin tumororganoïden afkomstig van meer dan 1.000 patiënten zijn

verzameld. “Daarin zijn alle tumortypen met allerlei mutaties vertegenwoordigd”, vertelt Roodhart. “Door geneesmiddelen in verschillende concentraties en combinaties aan te bieden, kun je kijken waar de tumororganoïden gevoelig voor zijn.”

Op deze wijze is een combinatie van drie middelen gevonden die effectief is bij tumororganoïden met een *RAS*-mutatie. Roodhart: “Het effect van de combinatie is onafhankelijk van het type *RAS*-mutatie en blijkt ook op te treden in muizen die getransplanteerd zijn met *RAS*-gemuteerde tumororganoïden.” Momenteel loopt een fase 1-studie, waarin de triple-combi (binimetinib, lapatinib, vinorelbine) aangeboden wordt aan patiënten met een *RAS*-gemuteerd, gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Roodhart besluit met: “De organoïd-technologie is een belangrijke stap in het optimaliseren en personaliseren van de behandeling van patiënten met kanker. Het is wel een complexe en dure techniek, waardoor we ook moeten aantonen dat het kosteneffectief is en dat patiënten hiermee ook daadwerkelijk een betere behandeling krijgen.”

Late cardiovasculaire aandoeningen door oncologische behandelingen

DR. MARIJKE VAN OOSTEN, WETENSCHAPSJOURNALIST

Dr. Arco Teske, cardio-oncoloog in het UMC Utrecht, nam de deelnemers aan het 8^e Voorjaarssymposium Verpleegkundig Specialisten Oncologie mee naar het relatief nieuwe veld van de cardio-oncologie.

Door de ontwikkelingen op het gebied van kankerzorg, blijven patiënten met een oncologische aandoening langer in leven en worden de langetermijneffecten van de behandeling manifest. Dat late cardiovasculaire problemen kunnen optreden blijkt uit een Nederlandse studie waarin overlevers van kinderkanker zeer lang zijn gevolgd. “Bij deze ex-kankerpatiënten is het optreden van hartfalen, hartklepklachten en kransslagaderlijden disproportioneel hoog vergeleken met de algemene

bevolking. De problemen waren allemaal terug te leiden op de behandeling die ze kregen.” Arco Teske focust op twee behandelingen: chemotherapie en bestraling.

Chemotherapie

Chemotherapie pakt kankercellen aan, maar beschadigt ook andere cellen, waaronder hartcellen. “Het hart heeft geen vermogen om verloren cellen weer aan te maken”, vertelt Teske.

“Indien cardiomyocyten verloren gaan, vermindert de pompfunctie van het hart. Als dat tot klachten leidt, spreken we van hartfalen.” (Ex-) kankerpatiënten met hartfalen worden behandeld volgens de richtlijnen voor hartfalen. Dit kan helpen, maar de timing is cruciaal.

Teske: “Studies tonen aan dat hoe langer je wacht met het initiëren van hartfalen therapie, hoe kleiner de kans dat de therapie helpt. Symptomatisch hartfalen door chemotherapie kent ook een bijzonder slechte prognose; 60% van deze patiënten overlijdt binnen twee jaar. Het probleem is relevant: bij 9% van de patiënten die worden behandeld met antracyclines treedt een significante daling in de hartfunctie op. Dat gebeurt vooral in

het eerste jaar na de chemotherapie.” Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar het beste moment van interventie. Dat lijkt te zijn voordat patiënten klachten krijgen en zelfs voordat er een daling is in de ejectiefractie van het hart. Dat laatste is lastig, want biomarkers die voorspellen bij welke patiënten dat gaat gebeuren, zijn niet voorhanden. Daarom meet men in het UMC Utrecht bij hoogrisicopatiënten de ejectiefractie voornamelijk middels echografie.

Bestralen

Bestraling kan allerlei structuren in het hart beschadigen. Dit gebeurt als het hart in het bestraalde gebied ligt - zoals bij mantelveldbestraling in het kader van Hodgkinlymfom en voor-

heen bij bestraling van borstkanker. Cardiale problemen die kunnen optreden zijn: ritme- en geleidingsstoornissen, problemen met bloedvaten, ernstig coronairlijden, totale verkalking van de aorta, verkalking in het pericard en hartklepafwijkingen. Deze worden geschaard onder de term radiatiecarditis. Vaak treden de problemen pas zestien jaar na de bestraling op. “Screenen kan heel nuttig zijn”, zegt Teske. “Bij vroege herkenning van coronairlijden zijn verschillende interventies mogelijk, zoals dotterbehandelingen en bypasschirurgie, maar ook preventie is mogelijk met medicatie of leefstijlaanpassing. Vroege herkenning van klepklachten is helemaal belangrijk, want klepklachten zijn in een later stadium lastig succesvol te repareren.”

Farmacogenetica: medicatie op maat

DR. MARIJKE VAN OOSTEN, WETENSCHAPSJOURNALIST

Prof. dr. Ron van Schaik, hoogleraar Farmacogenetica en klinisch chemicus in het Erasmus MC te Rotterdam, vertelde tijdens het 8^e Voorjaarssymposium Verpleegkundig Specialisten Oncologie hoe farmacogenetica kan bijdragen aan medicatie op maat.

Het effect van een medicament is meestal evenredig met de concentratie in het bloed. Ron van Schaik: “Die concentratie wordt onder meer bepaald door het vermogen van de lever om stoffen af te breken. Indien de lever een middel heel snel afbreekt oftewel metaboliseert, daalt de bloedspiegel van dat middel en is het in de meeste gevallen minder of zelfs niet effectief. Als de leveromzetting heel langzaam verloopt en een patiënt krijgt een volgende dosering, dan wordt de bloedspiegel te hoog, met een verhoogd risico op bijwerkingen tot gevolg. Als we dit geneesmiddelmetabolisme van een patiënt kunnen voorspellen, dan kunnen we de dosering vooraf daarop aanpassen. Dat zal leiden tot effectievere therapie met minder bijwerkingen.”

Naar de cardioloog

Voor zorgverleners in de oncologie is het belangrijk te weten wanneer een patiënt die chemo- of radiotherapie krijgt of heeft gekregen naar een cardioloog moet worden verwezen. Dat zouden vooral patiënten met een hoog risico op cardiale problemen moeten zijn. De risicofactoren zijn echter grotendeels onbekend. Teske noemt de wel bekende: gebruik van antracyclines of hoge doseringen chemotherapie, leeftijd <15 jaar of >65 jaar, hoge bloeddruk, diabetes en cardiovasculaire aandoening. “Wees alert bij patiënten die cardio-toxische chemotherapie gaan krijgen. Vraag bijvoorbeeld de cardiale risicofactoren uit. Als patiënten bestraling achter de rug hebben, doe dan een- of tweejaarlijks een cardiale anamnese. En overleg eens met de cardioloog om te kijken wat de kennis, de kunde en het enthousiasme is.” Cardio-oncologie richt zich niet alleen op de acute schade aan het hart door kankerbehandeling, maar ook op de cardiovasculaire gezondheid van ex-kankerpatiënten op de lange termijn.

Leverenzymfunctie

Het metabolisme blijkt te voorspellen door naar genen te kijken die coderen voor enzymen die een rol spelen bij omzetting van stoffen in de lever, zo-

als de enzymen van het cytochroom P450 (CYP450)-systeem. Deze enzymen zijn niet bij iedereen even actief. Van Schaik illustreert dat aan de hand van CYP2D6, een subvorm van CYP450.

De CYP2D6-activiteit is bijvoorbeeld te meten aan de hand van omzetting van debrisoquine naar 4-hydroxydebrisoquine. In de populatie bleken aan de hand van die metingen vier groepen te onderscheiden: mensen met een ultrasnelle omzetting, een normale omzetting, een trage omzetting en een intermediaire omzetting tussen normaal en traag in. Die omzettingssnelheid blijkt gerelateerd aan het aantal actieve DNA-kopieën in het CYP2D6-gen: twee actieve kopieën is normale activiteit, één is in-

termediaire activiteit, en geen is trage activiteit. En die ultrasnelle omzetting dan? “Dan blijkt iemand meer dan twee actieve kopieën te hebben”, zegt Van Schaik. “Dat kunnen er drie zijn, maar ook meer.” De inactiviteit van een kopie is te danken aan een variant in het DNA, waarbij slechts één base is vervangen door een andere base (*single nucleotide polymorphism; SNP*). Het enzym kan daardoor minder of zelfs niet actief zijn.

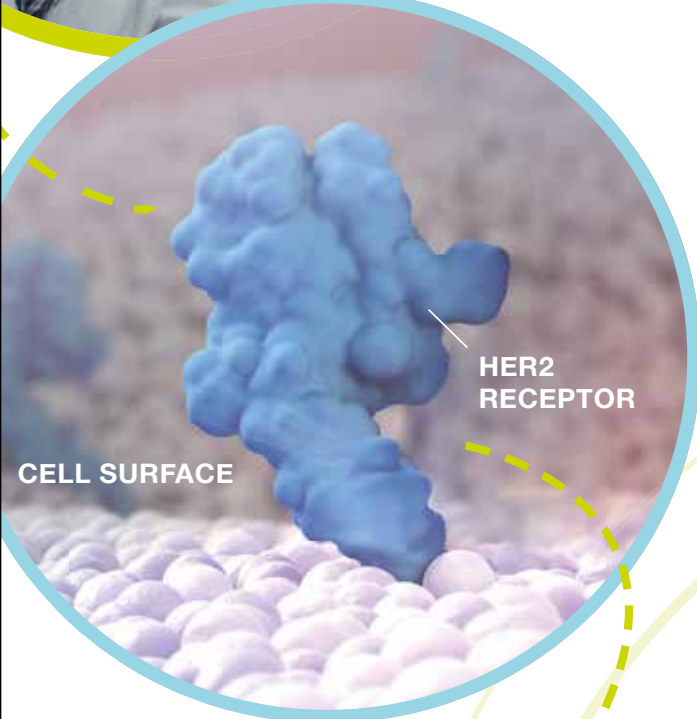
Zegt de aanwezigheid van een CYP2D6-polymorfisme dan inderdaad iets over






TOGETHER FOR PATIENTS

Working together to transform treatment and outcomes for patients with HER2-targetable tumours





NL-6667
ADC/21/0074
Date latest revision: 02/2021

de benodigde dosis van een medicijn dat door CYP2D6 wordt omgezet? Onderzoek toont aan van wel: zo blijkt de aanwezigheid van CYP2D6-polymorfisme bij patiënten die antidepressiva gebruiken - middelen die door CYP2D6 worden omgezet - geassocieerd met een lagere benodigde dosering. Voor imipramine is die dosis voor trage metaboliseerders slechts 30% van de standaarddosering.

Activering door CYP2D6

CYP2D6 kan ook nodig zijn voor de omzetting van een relatief inactief geneesmiddel - zoals tamoxifen of tramadol - naar een actieve metaboliet (respectievelijk endoxifen of N-desmethyltramadol). Tamoxifen wordt gebruikt voor de behandeling van vrouwen met hormoongevoelige borstkanker. Uit onderzoek blijkt dat indien deze vrouwen actieve CYP2D6-kopieën missen, en dus minder goed tamoxifen kunnen activeren, de ziektevrije overleving slechter is dan bij vrouwen met twee actieve CYP2D6-kopieën.¹ “De resultaten in de literatuur zijn weliswaar tegenstrijdig”, zegt Van Schaik, “maar een meta-analyse toont aan dat patiënten met hormoongevoelige borstkanker en een vertraagd metabolisme op basis van de endoxifenbloedspiegel gebaat zijn bij een hogere dosis tamoxifen.”²

Zowel de American Society of Clinical Pharmacology als de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie adviseert dan ook bij deze vrouwen de standaarddosering tamoxifen te verhogen van 20 mg naar 40 mg. De dosisverhoging staat echter niet in de richtlijn voor borstkanker van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Van Schaik: “Volgens de ESMO is de rol van CYP2D6-polymorfisme bij de behandeling met tamoxifen niet voldoende aangetoond. Clinici zeggen dus iets anders dan de beroepsgroep die bezig is met veilig voorschrijven van medicatie. Daar is dan ook veel discussie over.” Van Schaik geeft aan dat het meten van de endoxifenconcentratie in het bloed als tussenoplossing nu steeds meer terrein wint.

Optimalisatie

Het is duidelijk dat farmacogenetica kan bijdragen aan zorg op maat. “De apotheker kan behandelaars helpen om de farmacotherapie te optimaliseren”, zegt Van Schaik. Voor degenen die meer willen weten verwijst hij naar www.farmacogenetica.nl

Referenties

- Schroth W, et al. JAMA 2009;302:1429-36.
- Province MA, et al. Clin Pharmacol Ther 2014;95:216-27.

Gestage toename conditionele relatieve overleving bij folliculair lymfoom

DR. ASTRID DANEN, WETENSCHAPSJOURNALIST

Welke vooruitzichten hebben patiënten met folliculair lymfoom die de eerste ziektejaren hebben overleefd? Een landelijke populatiestudie laat zien dat de conditionele relatieve overleving met elk overleefd jaar na diagnose verder toeneemt, al blijft de sterftkans hoger dan die van de algemene populatie. Epidemioloog dr. Avinash Dinmohamed (IKNL, Utrecht) en internist-hematoloog prof. dr. Marie José Kersten (Amsterdam UMC) vertellen over de studie en hoe dit kan helpen bij de afweging van behandelmogelijkheden.

De overleving van patiënten met folliculair lymfoom is in de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen, met name sinds de introductie van rituximab, en is in alle subgroepen betrekkelijk hoog. “Omdat de prognose van

Marie José Kersten vult aan: “Een patiënt met een agressief lymfoom krijgt een in opzet curatieve behandeling. De meeste recidieven treden op in de eerste twee tot vijf jaar, dus bij patiënten die de eerste vijf jaar hebben over-

Kersten: “We moeten ook uitkijken dat we geen te toxische behandelingen geven, juist omdat patiënten zo lang met de ziekte overleven”

kanker over het algemeen verbetert met de tijd, willen patiënten en ook klinici vaak weten wat bijvoorbeeld de uitkomsten zijn als ze de diagnose vijf jaar hebben overleefd. Hoe groot is dan de kans dat een patiënt de komende vijf jaar overleeft, oftewel de conditionele overleving?”, legt Avinash Dinmohamed uit.

leefd zul je niet zoveel oversterfte meer zien ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking. Maar hoewel folliculair lymfoom goed te behandelen is, zijn er in het algemeen geen echt curatieve opties. De ziekte zal op enig moment weer terugkomen, en daarom blijft de conditionele overleving achter bij die van de algemene

bevolking. Informatie over de conditionele overleving zegt iets over de prognose met elk overleefd jaar sinds de diagnose, en dit is belangrijk voor patiënten en behandelaars. Sommige behandelingen geven risico's op de

langere termijn. Je wilt niet te veel schade induceren waar patiënten nog jarenlang mee verder moeten. Bij de behandeling maak je continu de afweging: niet te veel en niet te weinig, niet te vroeg en niet te laat.”

Marie José Kersten



Congressen en symposia

JUNI 2021

9 - 12 **EACR 2021 Virtual Congress**
www.eacr2021.org

9 - 17 **EHA2021 Virtual**
ehaweb.org/congress/eha-congress-2021/key-information/

10 **SKION dag**
www.skion.nl/agenda/4174/save-the-date-skion-dag-2021/

10 - 12 **6th Biennial Pediatric Neuro-Oncology Research Conference**
www.soc-neuro-onc.org/WEB/WEB/Event_Content/2021_Pediatric.aspx

14 - 18 **AMP Europe 2021 Virtual Congress**
amp-europe-congress.com/

15 **18^e Bossche Mamma Congres**
www.boschemammacongres.nl/

15 - 18 **ESGAR 32nd Annual Meeting**
www.esgar.org/annual-meeting/esgar-2021

17 **Virtual Course 'Image-guided oncologic interventions'**
magic.radboudimaging.nl/images/0/0c/Program_MAGIC_course_June_2021.pdf

18 - 22 **16th International Conference on Malignant Lymphoma**
www.icml.ch/icml/home.html

21 - 22 **DICA IMPACT-congres**
eventro.co/dica/impact-congres/

24 - 26 **MASCC/ISOO Annual Meeting**
www.mascc.org/invitation-to-join-us-in-2021

25 **2^e symposium Dutch Thyroid Cancer Group**
dutchthyroid.nl/2e-symposium-2020/

25 - 26 **ESMO Gynaecological Cancers Virtual Congress 2021**
www.esmo.org/meetings/esmo-gynaecological-cancers-virtual-congress-2021

Zie www.oncologie.nu voor een uitgebreide agenda.

Folliculair lymfoom

Toename

In een landelijke populatiestudie analyseerde promovenda Manette Dinnesen (IKNL) de gegevens van ruim 9.500 patiënten uit de Nederlandse Kankerregistratie die tussen 2000 en 2017 werden gediagnosticeerd met folliculair lymfoom. Ze splitste de groepen naar geslacht, leeftijd en ziektestadium, en keek wat de overlevingsuitkomsten waren tot vijftien jaar na diagnose. “Voor folliculair lymfoom is de vijfjaarsoverleving circa 85%, maar met elk jaar overleving na diagnose neemt de relatieve overleving toe, tot 91% tien jaar na diagnose”, vertelt

vrijwel gelijk voor de jongere patiënten, maar nam in de eerste twee jaar na diagnose toe en daarna weer af voor patiënten ouder dan 70 jaar. “Hoe langer oudere patiënten leven, hoe meer de sterfte lijkt toe te nemen, maar de betrouwbaarheidsintervallen worden dan wel breder vanwege het aantal patiënten dat, naarmate de follow-up tijd verstrijkt, minder wordt”, vertelt Dinmohamed. “Het interessantste was dat het prognostische effect van het ziektestadium met de tijd verdwijnt.” Patiënten met stadium III of IV hebben doorgaans een slechtere overleving, maar de conditionele overleving neemt

Dinmohamed: “Het interessantste was dat het prognostische effect van het ziektestadium met de tijd verdwijnt”

Dinmohamed, hoofdonderzoeker van deze studie. “Wanneer de relatieve vijfjaarsoverleving de 95% overschrijdt, is er sprake van minimale oversterfte ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking. Er is dus toch nog continu oversterfte in de populatie met folliculair lymfoom, al is het verschil betrekkelijk gering. Als we de relatieve vijfjaarsoverleving doortrekken, zien we zelfs vijftien jaar na diagnose nog enige oversterfte.”

Vershil door stadium verdwijnt

De onderzoekers zagen geen verschil in overleving op basis van geslacht, wel op basis van leeftijd. Bij diagnose was de relatieve vijfjaarsoverleving onder patiënten van 18-60 jaar oud, 61-70 jaar oud of >70 jaar oud respectievelijk 92%, 87% en 74%. Naarmate er meer tijd verstreek, bleef de conditionele relatieve vijfjaarsoverleving

geleidelijk toe met de tijd. Vanaf zeven jaar na diagnose verdwijnt het verschil en is de conditionele overleving vrijwel gelijk aan die van patiënten met een initieel laag stadium van hun ziekte. Kersten: “De groep met relatief ongunstige factoren - patiënten die niet reageerden op de behandeling of die in de eerste twee jaar de ziekte terugkregen - selecteer je er op deze manier uit. Je houdt een gunstigere groep over waarvan je de conditionele relatieve overleving bepaalt. Vooral de toevoeging van rituximab aan de behandeling heeft ertoe bijgedragen dat patiënten een langere periode kunnen overleven, dat is tot nu toe de belangrijkste doorbraak geweest.”

“Er komen steeds betere en nieuwe therapieën bij waarmee je recidieven vaak weer kunt behandelen, zodat patiënten een langere periode ziektevrij kunnen zijn. Dat neemt niet weg dat we nog steeds wat oversterfte zien,



Avinash Dinmohamed (foto: © Jeroen van Kooten)

ook in de stadium III/IV-groep, ondanks dat de oversterfte met de tijd minder wordt”, benadrukt Dinmohamed.

Behandelopties afwegen

Voor het grootste gedeelte van de patiënten zijn geen curatieve behandelingen beschikbaar en is de verwachting dat er oversterfte zal blijven. Kersten: "We zien wel dat dit minder wordt, door betere behandelmogelijkheden en aandacht voor minder toxische behandelingen. Maar voor jongere patiënten is een geringe oversterfte die met elk overleefd jaar sinds de diagnose

aanwezig is nog steeds onbevredigend, en moeten we op zoek naar betere behandelingen. We moeten ook uitkijken dat we geen te toxische behandelingen geven, juist omdat patiënten zo lang met de ziekte overleven. In de landen om ons heen gebruiken ze bijvoorbeeld in de eerste lijn chemotherapie met R-CHOP, waarin ook antracyclines zitten die op de lange termijn hartschade kunnen geven. In Nederland geven we in de eerste lijn R-CVP, zonder die antracyclines. Dan zie je dat de ziekte iets eerder terugkomt, maar kun je de antracyclines in een volgende lijn ge-

bruiken. Zo hoef je een grote groep patiënten die antracyclines niet te geven. Een andere benadering is om patiënten pas te behandelen als ze klachten hebben. Dan geef je behandelingen met mogelijk toxische bijwerkingen pas als ze echt nodig zijn. Om dat in de spreekkamer uit te leggen is ingewikkeld, en de informatie uit deze studie kan daarbij helpen.”

Onderbelicht

De kracht van deze gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie is dat het de hele populatie betreft, vindt Kersten. “Alle patiënten die in die periode zijn gediagnosticeerd met folliculair lymfoom zijn meegenomen. Dat is zo veel meer waard dan wanneer je alleen patiënten neemt die bijvoorbeeld aan een studie hebben meegedaan, dan heb je altijd kans op bias.” Door een koppeling te maken met de doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek willen de onderzoekers nu bepalen wat deze oversterfte veroorzaakt. “Dit komt waarschijnlijk direct of indirect door het lymfoom, bijvoorbeeld door een recidief of verhoogd risico op het ontwikkelen van een tweede maligniteit door de behandeling”, aldus Dinmohamed.

De conditionele overleving is tot nu toe een redelijk onderbelichte manier van het berekenen van de overleving, vindt hij. “Vanuit het verleden waren we vooral gefocust op de overlevingskansen op de korte termijn. Nu kijken we ook daarna, hoe gaat het verder met de patiënten die de eerste periode hebben overleefd?” “En heeft dat ook consequenties voor hoe je de behandeling in eerste instantie ziet?”, vult Kersten aan. Momenteel werken Dinmohamed en collega’s ook aan de berekening van de conditionele overleving voor andere hematologische vormen van kanker.

Teysono[®] = (S-1)



Tysuno® (tegarar, gimeracil en oteracaïd) samen aan actieve ingrediënten: Tysuno® bevat 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde capsules bevat 15 mg tegarar, 4,35 mg gimeracil en 11,8 mg oteracaïd. Tysuno® 20 mg/ 5,8 mg/15,8 mg harde capsules bevat 20 mg tegarar, 5,8 mg gimeracil en 15,8 mg oteracaïd. **Therapeutische indicaties:** Tysuno® is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gevorderd maagcarcinoom indien in combinatie met cisplatine gegeven. **Dosering en wijze van toediening:** Tysuno dient alleen te worden voorgeschreven door een gekwalificeerd arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met antineoplastische geneesmiddelen. De aanbevolen standaarddos Tysuno, wanneer het gegeven wordt in combinatie met cisplatine is, 25 mg/m² (uitgedrukt als tegaralgehalte) tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds, gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen rust (1 behandelingscyclus). Tysuno capsules moeten ten minste 1 uur vóór of 1 uur na de maaltijd met water worden ingenomen. Deze behandelingscyclus wordt om de 4 weken herhaald. De aanbevolen dosis cisplatine in dit regime is 75 mg/m² via intraveneuze infusie, eenmaal in de vier weken. Na 6 cycli moet de cisplatine worden gestaakt zonder stopzetting van Tysuno. Indien cisplatine wordt gestaakt wordt de dosis 6 cycli zijn voltooid, kan de behandeling met alleen Tysuno worden hervat wanneer wordt voldaan aan de criteria voor voortzetten van de therapie. Indien Tysuno voortzetten wordt bevestigd, wordt de standaard dosering van Tysuno voortgezet. De aanbevolen standaard dosering cisplatine en de berekeningen naar lichaamsoppervlak (BSA, body surface area) voor doses Tysuno die in combinatie met cisplatine worden gegeven. Patiënten die met Tysuno in combinatie met cisplatine worden behandeld, dienen nauwlettend te worden gemonitord en laboratoriumonderzoek van hematologie, leverfunctie, nierfunctie en serumelectrolyten dient frequent te worden verricht. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van cisplatine voor informatie over hyperhydratievoorbereiding. De patiënten dienen poliklinische voorschriften mee te krijgen voor anti-emetica en voor middelen tegen diarree. Raadpleeg de Samenvatting Productkenmerken (SPC) van Tysuno voor informatie over toxiciteit, dosisaanpassing en gebruik bij nierinsufficiëntie. Er wordt geen aanpassing van de standaarddosage geadviseerd voor patiënten met een leeftijd van > 70 jaar, leverfunctiestoornissen of patiënten van Aziatische etniciteit. Tysuno mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen (tegarar, gimeracil en oteracaïd) of voor één van de hulpstoffen. Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinedietherapie. Bekende dihydropyrimidinedehydrogenase-deficiëntie (DPD-activiteitsniveau lager dan 0,1 nmol/h/ml) of andere erfelijke afwijkingen van de purijnmetabolisme. Neutropenie, neutropenische infectie of febriele neutropenie in het stadium III of hoger. Niet-toegelaten tot de mediatie van andere lokale fluoropyrimidine- of thymidine-derivaten. Recente of geplande behandeling met bruidine. Contra-indicaties voor cisplatine: raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van cisplatine. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen:** Tysuno bevat lactose. Hoofd ten minste 4 week interval tussen stoppen bruidine en starten Tysuno. Na behandeling met Tysuno minstens 24 uur wachten tot starten bruidine. Hepatitis B-virusreactiviteit, diarree, dehydratie, beenmergdepresie, renale toxiciteit, oculaire toxiciteit, cumanerivedaat-anticoagula's, DPD-inductoren, microstatielastabiliteit (MSI), glucose/galactose intolerantie/malabsorptie. Kan niet gebruikt worden als vervanging van andere orale 5-FU-producten. **Interacts:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassen of pediatriche patiënten. Raadpleeg de Samenvatting Productkenmerken (SPC) van Tysuno voor informatie over interactie met andere fluoropyrimidines, bruidine, CPY2A6-remmers, folinaat/foliniumzuur, nitro-imidazolen, waaronder metronidazol en misonidazol, methotrexat, clozapine, cimetidine, cumanerivedaat-anticoagula's, fentanyl, allopurinol. **Beeïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen:** Tysuno heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat vermindert, duizeligheid, wazig zien en misselijkheid vaak voorkomen bij mensen die lijden aan Tysuno. **Bijwerkingen:** (Raadpleeg de lijst voor meer informatie): De meest voorkomende bijwerkingen zijn: neutropenie, febrile neutropenie, diarree, constipatie, anorexia, perifeer neuropathisch syndroom, braken, nauweust, obstipatie, vermoeidheid, asthenie. Vaak voorkomend (< 1/100; < 1/100): Febrile neutropenie, lymfopenie, dehydratie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, hypomagnesimie, hypoalbuminemie, hyperkaliëmie, slapeloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, dysgueis, visusstoring, lacrimale stoornis, conjunctivitis, corneaandoening, gehoorstoring, doofheid, hypertensie, diepe veneuze trombose, hypertensie, dyspneu, epistaxis, hiken, hoesten, gastro-intestinale bloeding, stomatitis, gastr intestinale ontsteking, flatulentie, abdominale pijn, dysfaagie, abdominaal ongemak, dyspepsie, droge mond, hyperbilirubinemie, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, palmar-plantar erythrodysesthesie-syndroom, huiduitslag, hyperpigmentatie van de huid, droogheid, pruritus, alopecia, spier- of botpijn. Soms (< 1/1000; < 1/100): Septische shock, bijnierbloeding, cerebrovasculair accident, hartfalen, acute myocardinfarct, hartstilstand, trombose in de arteria iliac, hypovolémische shock, arteriële trombose in een ledemaat, pulmonale embolie, luchtwegbloeding, gastrointestinale perforatie, toxische nefropatie, multi-orgaanfalen. Zelden (< 1/10.000; < 1/1000) en zeer zelden (< 1/10.000) voorkomend: Hepatitis B-virusreactiviteit, consumentieculopathië, leukoencelopathië, interictale tongaandoening, tics, pancreatitis, acute cholelithiasis, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, Allergische Reacties. **Afhankelijk van de regio:** Het product is gereguleerd door de Nederlandse Geneesmiddelenwetgeving, VWS, WT, Hoofddorp, Nederland. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: EUJ/11/669/001, Tysuno 15 mg, 84 capsules, EUJ/11/669/002, Tysuno 15 mg, 126 capsules, EUJ/11/669/003, Tysuno 20 mg, 42 capsules, EUJ/11/669/004, Tysuno 20 mg, 42 capsules, EUJ/11/669/005 15 mg, 84 capsules. **Datum van samenvatting van de tekst:** Juni 2018 **Lokale vertegenwoordiger voor Nederland:** Nordic Pharma B.V., Tolweg 15, 3741 LM, Baarn, Nederland Tel: +31 (0)35 54 80 580, email: info@nordicpharma.nl.

Verkorte voorschrijfinformatie

[illegible]

NL-6459 – 01/04/2023



positief
CieBOM-
advies

Vanaf april vergoed
Pre- én post-
CDK4/6-
remmer



Once you find it, her treatment can be clear



PIQRAY[®]
(alpelisib) tablets

**VANAF APRIL
VOLLEDIG VERGOED**

Indicatie

Piqray (alpelisib) is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, en mannen, met lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie.¹

Verkorte productinformatie elders in dit blad.

Referenties

1. SmPC Piqray www.novartis.nl/medicijnen/piqray



NOVARTIS | Reimagining Medicine