

Prof. dr. J.H. Beijnen ziet verschuiving therapie

‘Apotheker moet zich v

“Het is nog beter
de tumor te
analyseren op eiwit-
dan op genniveau”

Slotervaart
ziekenhuis



Verdiepen in oncolytica'

Omdat oncolytica steeds vaker in tabletvorm verkrijgbaar zijn, ondergaan steeds meer kankerpatiënten de therapie thuis. Het gaat om een dermate grote – en groeiende – groep patiënten dat iedere openbare apotheker, als leverancier, kennis moet hebben van oncolytica, vindt ziekenhuisapotheker prof. dr. Jos Beijnen.

Tekst | Michiel Tent

Ongeveer een op de drie mensen in Nederland zal ooit te maken krijgen met kanker. Door de toenemende vergrijzing worden dat er in de toekomst nog meer. Tegelijkertijd wordt de behandeling steeds beter en is er sprake, zoals ziekenhuisapotheker prof. dr. Jos Beijnen het uitdrukt, van een verschuiving in de richting van een chronische ziekte. Ondanks de toenemende incidentie daalt de sterfte bij borstkanker bijvoorbeeld, een trend die ook bij long-, darm- en prostaat-kanker enigszins aanwezig is. De medicamenteuze behandeling van kanker speelt zich weliswaar nog steeds grotendeels intramuraal af, maar ook hier is sprake van een verschuiving: van intramuraal gegeven intraveneuze middelen naar chronisch gegeven orale middelen in de ambulante situatie.

Hierdoor ontstaat ook voor de openbare apotheker een nieuwe situatie. Hij levert steeds meer oncolytica af en moet er, zo meent Beijnen, dus ook steeds meer kennis van hebben. "Het betreft zulke grote aantallen patiënten en afleveringen, dat deze niet aan slechts een paar gespecialiseerde apotheken kunnen worden overgelaten. Iedere apotheker zal zich in oncolytica moeten verdiepen."

Beijnen zelf promoveerde in 1986 op farmaceutische en chemische aspecten van

oncolytica en is er sindsdien door gefascineerd gebleven. "Van andere vakgebieden had ik onvoldoende kennis om er enthousiast voor te worden. Voor mij heeft er nooit iets anders bestaan."

Welke ontwikkelingen hebben de afgelopen jaren uw enthousiasme gevoed?

"Om het tot de oncolytica te beperken: de respons daarvan is sterk afhankelijk van de tumor, die van patiënt tot patiënt grote verschillen kan vertonen. Daar wordt tegenwoordig al voor de behandeling naar gekeken. Een voorbeeld is trastuzumab, dat alleen effectief is tegen (borst)kanker als er sprake is van overexpressie in de tumor van de zogenaamde HER2-eiwitreeptoren. Trastuzumab is namelijk een antilichaam dat specifiek aan HER2 bindt en het blokkeert. Van overexpressie is sprake bij ongeveer 20-25% van de borstkankerpatiënten. Alvorens de behandeling te starten wordt daarom een biopt afgenomen ter bepaling van de hoeveelheid HER2-receptoren, waarna de behandeling al of niet wordt gegeven. Dit is een mooi voorbeeld van *tailored therapy* met grote betekenis voor de individuele patiënt. Trastuzumab wordt als aanvullende therapie gegeven en hierdoor daalt de kans op terugkeer van de kanker met de helft, een effect dat bovendien aanhoudt."

Topspporter

Prof. dr. Jos Beijnen (1956) is hoogleraar analytische geneesmiddelen toxicologie in Utrecht en hoofd van de ziekenhuisapothek van het Slotervaartziekenhuis en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam. Sinds 2006 is hij tevens lid van de Raad van Bestuur van het Slotervaartziekenhuis. Ook maakt hij deel uit van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. In 2004 was Beijnen promotor van het jaar. Zijn gedrevenheid als onderzoeker heeft hij eens vergeleken met die van een topsporter, die ook veel op zijn zet om steeds verder te komen.

- > Ook op genniveau worden tests uitgevoerd om voor de individuele patiënt te kunnen bepalen of behandeling noodzakelijk is.

“Met behulp van de in Nederland ontwikkelde microarraytechniek kun je bepaalde eigenschappen van een tumor opsporen. Bij patiënten bij wie de borstkanker is weggehaald, kan zodoende de kans op uitzaaiing worden bepaald. Afhankelijk van de uitslag kan worden bepaald of een chemo- of hormoonkuur noodzakelijk is. Maar het is wellicht nog beter op eiwit- dan op genniveau te kijken. Onderzoek daarnaar is nu in volle gang.”

Waarom is het mogelijk beter op eiwitniveau te kijken?

“In de geschiedenis van de behandeling met oncolytica zijn grofweg twee perioden te onderscheiden. De eerste loopt van na de Tweede Wereldoorlog tot 2000, dat is de fase van de middelen met DNA als aangrijpingspunt. Deze middelen zijn weinig selectief en hebben daarom veel bijwerkingen. De tweede periode is rond de eeuwwisseling begonnen, met de ontwikkeling (*rational design*) van middelen die precies aangrijpen op de plaats in de cel waar het is misgegaan. Bijvoorbeeld een bepaalde receptor op de tumorcel die tot overexpressie is gekomen, zoals in het geval van trastuzumab. Daardoor zijn de bijwerkingen van de nieuwe middelen over het algemeen beperkter. Trastuzumab is een voorbeeld van een groot eiwit en grote eiwitten werken aan de buitenzijde van de tumorcel. Er zijn daarnaast zogeheten *small molecules*, die in de tumorcel bepaalde groeiprocessen kunnen remmen en oraal werkzaam zijn. Het eerste *small molecule* dat op deze wijze is ontwikkeld was imatinib, inmiddels zijn er al meer.”

Hoe relevant zijn deze middelen voor openbare apothekers en huisartsen?

“Mabs (monoklonale antilichamen) worden intraveneus toegediend, wat vrijwel uitsluitend intramuraal gebeurt; maar de ‘nibs’ (tyrosinekinaseremmers) zijn orale

middelen, die dus ook in de thuissituatie gebruikt worden en dan worden afgeleverd door de openbare apotheker. Het aantal

Er is sprake van een verschuiving in de richting van een chronische ziekte

nibs op de markt zal zeker nog toenemen. Neem lapatinib, dat in de Verenigde Staten in combinatie met capecitabine al is goedgekeurd voor de behandeling van borstkan-

ker met overexpressie van HER2. Het gaat om patiënten bij wie trastuzumab niet effectief was. Het voordeel van lapatinib is dat het oraal gegeven kan worden, misschien kan lapatinib ooit intraveneus toegediende trastuzumab vervangen.”

U doet veel eigen onderzoek. Men verwacht zo iemand eerder in een academische setting.

“Ik doe liever onderzoek in het Slotervaartziekenhuis en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, omdat het voor mij een heel dynamische omgeving is die veel mogelijkheden biedt. De academische ziekenhuizen zijn groot, log en stroperig geworden.”



De patholoog beoordeelt of het tumorweefsel HER2 positief of HER2 negatief is.



Nieuwe oncolytica: mabs en nibs

De oncologische behandeling heeft de laatste jaren grote stappen vooruit gemaakt door onder meer de komst van de monoklonale antilichamen (mabs) en de tyrosinekinaseremmers (nibs). Deze vormen van *targeted therapy* worden over het algemeen beter verdragen dan chemotherapie, maar zijn ook veel duurder. Soms kunnen toch onverwachte ernstige bijverschijnselen optreden. Zo kan trastuzumab hartfalen en imatinib ernstige bloedingen veroorzaken. De volgende mabs en nibs zijn (of zijn bijna) geregistreerd. Er zullen naar verwachting nog vele volgen.

Mabs

Bevacizumab (Avastin)	colon-, borst- en longkanker
Cetuximab (Erbix)	colon- en hoofd/halskanker
Rituximab (Mabthera)	non-hodgkinlymfoom
Trastuzumab (Herceptin)	borstkanker

Indicatie

Nibs

Dasatinib (Sprycel)	chronische myeloïde leukemie en acute lymfoblastaire leukemie
Erlotinib (Tarceva)	niet-kleincellig longkanker
Imatinib (Glivec)	chronische myeloïde leukemie, gastro-intestinale stromale tumoren en dermatofibrosarcoma protuberans
Lapatinib (Tykerb)	borstkanker
Sorafenib (Nexavar)	nierkanker en leverkanker
Sunitinib (Sutent)	nierkanker en gastro-intestinale stromale tumoren

Indicatie

Kunt u een belangrijk recent voorbeeld van eigen onderzoek noemen waarover u enthousiast bent?

“Er zijn er meerdere, waaronder de effectiviteit van een aangepaste farmaceutische vorm en toepassing van EO₉ (Eoquin) bij oppervlakkig blaascarcinoom. De geschiedenis van dit middel is al 25 jaar oud, toen EO₉ werd ontwikkeld door de Nederlandse chemicus Eef Oostveen; EO staat voor Eef Oostveen en de 9 voor stofje 9 dat hij synthetiseerde. Het bleek destijds bijzonder effectief in preklinisch onderzoek, maar had in klinische studies geen enkel effect. De reden hiervan is dat het na intraveneuze toediening binnen drie minuten uiteenvalt in onwerkzame afbraakproducten. Wij hebben toen

een andere farmaceutische vorm van EO₉ ontwikkeld en in samenwerking met het Amerikaanse biotechnologiebedrijf Spectrum Pharmaceuticals een andere toepassing gevonden, namelijk bij het oppervlakkig blaascarcinoom. Het middel wordt via de plasbuis in de blaas gebracht waar het in direct contact met tumorcellen komt en onmiddellijk zijn werking kan uitoefenen (als blaasspoeling), zonder dat het uiteenvalt. Eoquin bleek nu wél heel effectief: bij tweederde van de patiënten verdween de tumor volledig. Er gaat nu een grootschalige gecontroleerde fase-3-studie lopen, waarbij de helft van de patiënten Eoquin krijgt. De verwachtingen zijn hooggespannen.”

Via de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek bent u betrokken bij de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek, ook bij kinderen. Hoe denkt u over het versoepelen van de regels van onderzoek bij kinderen?

“Het testen van oncolytische en andere middelen bij kinderen moet kunnen plaatsvinden, maar met de grootst mogelijke terughoudendheid: alleen als het echt niet anders kan. Dat betekent onder meer: goede vraagstellingen die heel goed zijn onderbouwd. Of de regels versoepeld moeten worden, weet ik niet. Als het betekent dat kinderen anders geen toegang hebben tot bepaalde behandelingen, dan wel.”