

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/175169>

Please be advised that this information was generated on 2021-06-23 and may be subject to change.

# Oncologie 3.0

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. IR. J.J.M. VAN DER HOEVEN

in  
au  
gurele  
redo

*change perspective*

Radboud Universiteit



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. IR. J.J.M. VAN DER HOEVEN



Van der Hoeven pleit voor preventieve maatregelen om kanker te voorkomen. Roken moet nog meer ontmoedigd worden. Goede uitkomsten van kankerzorg kunnen behouden blijven, maar nadelige effecten van operatie, bestraling en medicamenteuze behandelingen kunnen

verminderd worden. Immunotherapie heeft een blijvende plaats gekregen bij de behandeling van kanker, maar er is nog veel onderzoek nodig om de juiste schema's en combinaties te vinden om de uitkomsten te verbeteren. De medicatie is bijna altijd te duur. Samenwerking tussen farmaceutische bedrijven, overheid, oncologen en patiëntenverenigingen is nodig om deze zinvolle innovaties ook blijvend te kunnen toepassen. Het leveren van excellente en ook doelmatige zorg, met een centrale plaats voor patiënten, kan het best plaatsvinden als ziekenhuizen op een constructieve manier in netwerken met elkaar samenwerken.

Prof. dr.ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven werkte als internist-oncoloog in het VUMC, Ziekenhuis Amstelland, Medisch Centrum Alkmaar, voordat hij in 2012 hoogleraar en hoofd van de afdeling Medische Oncologie in het LUMC werd.

Vanaf 1 augustus 2015 is hij werkzaam in het Radboudumc, als afdelingshoofd Medische Oncologie. Hij is daar tevens mede-voorzitter van het Centrum voor Oncologie en hoofd a.i. van de afdeling Kinderoncologie. Sinds januari 2017 is hij er hoogleraar Medische Oncologie.

Hij was voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) en van een werkgroep van KWF Kankerbestrijding die een aantal rapporten opstelde over de toegankelijkheid voor dure, nieuwe geneesmiddelen tegen kanker.

Radboud Universiteit



## ONCOLOGIE 3.0



## **Oncologie 3.0**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Medische Oncologie aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op donderdag 11 mei 2017*

**door prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven**

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Print en Druk  
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. ir. J.J.M. van der Hoeven, Nijmegen, 2017

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Meneer de rector magnificus, leden van de raad van bestuur van het Radboudumc, zeer gewaardeerde toehoorders,*

Hartelijk welkom en dank voor uw komst naar de prachtige Sint-Stevenskerk waar ik vandaag mijn inaugurele rede mag uitspreken. Daarmee aanvaard ik ook officieel mijn benoeming als hoogleraar aan de Radboud Universiteit, Faculteit der Medische Wetenschappen met als leeropdracht de Medische Oncologie.

De Nederlandse Kankerregistratie houdt al sinds 1989 op betrouwbare wijze de incidentie en prevalentie aan kanker bij. In 2015 werden er in Nederland ruim 108.000 nieuwe patiënten met kanker geregistreerd. Het zag er even naar uit dat dit aantal zou stabiliseren, maar in 2016 bleek er weer een stijging van 3% te zijn. De prevalentie steeg in 2016 net zo snel, ook met 3% (1). En kwam daarmee op bijna 560.000. Voor het merendeel van deze patiënten zijn er in 2017 meer behandelingen beschikbaar dan in 1989. Dit heeft veel consequenties voor de zorg, ik kom daar later op terug.

#### VOORKOMEN IS NOG ALTIJD BETER DAN GENEZEN

Over de oorzaak van kanker wordt nog steeds veel geschreven en blijven er onduidelijkheden bestaan. Recent verscheen er een artikel van Tomasetti, Li en Vogelstein in *Science* over oorzaken voor het ontstaan van kanker (2). Bijna alle media trokken hieruit de conclusie dat het krijgen van kanker domme pech is. Terwijl het artikel toch iets anders beweerde: in weefsel waarin veel stamcellen zich delen, is de kans groter dat er kanker ontstaat dan in weefsel waarin het aantal zich delende stamcellen laag is. Echter, de kans op het krijgen van kanker kan zowel in de langzaam als in de snel delende kankercellen verhoogd worden door omgevingsfactoren. Roken is daarvan de belangrijkste. Het is de belangrijkste oorzaak van in ieder geval longkanker, maar ook van andere tumorsoorten. Geert Mak citeert in zijn boek *De levens van Jan Six* (3) de Amsterdamse arts Nicolaes Tulp, die al rond 1640 waarschuwde voor de risico's van het roken van tabak: 'Dat gaf pimpel parse stippels op de long'. Hij had zeer velen 'onder de kluiten' zien raken die 'nagt en dag dit pijpien in de mond hadden'.

Het zou anno 2017 een nieuw kabinet sieren als het nog krachtigere maatregelen aankondigt om het roken, vooral van jongeren, te ontmoedigen.

Als patiënten een behandeling voor kanker gehad hebben, kan een aanpassing in lifestyle de prognose aanmerkelijk verbeteren. In 2016 publiceerde Schwedhelm een meta-analyse van 117 studies bij meer dan 200.000 cancer survivors (4). Hierin werd aangetoond dat een dieet rijk aan plantaardige producten en vis een lagere kans op terugkeer van kanker gaf en een hoge alcoholconsumptie juist meer kans op terugkeer van kanker met zich meebracht.



#### BORSTKANKERBEHANDELING IS GOED, MAAR KAN NOG BETER

Het aantal patiënten dat jaarlijks aan borstkanker overlijdt, is de afgelopen jaren niet gestegen, ondanks een nog steeds snel stijgende incidentie. De 10-jaarsoverleving is in Nederland 83%, ongeacht het ziekenhuis waar een patiënt behandeld wordt. Blijkbaar hebben we de zorg voor deze groep patiënten in Nederland goed geregeld. Het zal dan ook veel inspanning kosten om de overlevingscijfers aan borstkanker nog verder te verhogen. Toch kan de behandeling zeker nog verbeterd worden. Op dit moment wordt vooral geprobeerd het hoge overlevingscijfer vast te houden en tegelijk gekeken of de behandeling voor sommige patiënten niet wat minder intensief kan zijn, waardoor patiënten minder aan zowel de korte termijn- als aan de late termijneffecten van hun behandeling zullen worden blootgesteld.

Een aantal voorbeelden. De chirurgie is van oudsher de hoeksteen van de behandeling van borstkanker. De al eerder door Geert Mak geciteerde Nicolaes Tulp zei al in de zeventiende eeuw het volgende over borstoperaties: 'bij borstkanker was 'tijdig snijden' de enige oplossing om te voorkomen dat men 'in een onuitkomstelijk doolhof' belandt. Dat 'uitlichten' van borstkanker moest wel heel precies gebeuren: 'Wondheler, zie wel toe dat het hondje niet bijt, het keffertje is vrij bits'. Deze ingrepen werden zonder noemenswaardige verdoving uitgevoerd. Er moest dus snel en goed gehandeld worden. Eigenlijk pleitte Tulp al voor centralisatie van behandeling van borstkanker.

Inmiddels is de borstampuatie bij patiënten met niet te grote tumoren vervangen door een borstsparende operatie die dan altijd gevolgd wordt door bestraling. Bij een operatie voor borstkanker werden tot 2000 ook vrijwel altijd alle lymfklieren uit de oksel verwijderd. Dit leidde bij veel patiënten tot pijn en bewegingsbeperking van de schouder en bij 30% van de patiënten ook tot een dikke arm als gevolg van lymfoedeem. De klieren werden met name verwijderd om iets te kunnen zeggen over de prognose: de kans dat de ziekte later elders in het lichaam zou terugkomen. Tegenwoordig wordt routinematig alleen de eerste klier, de schildwachtklier verwijderd. Als deze tumorcellen bevat, volgt er een bestraling van de oksel. Met deze benadering ontstaan er niet meer okselrecidieven of metastasen op afstand en zijn de late effecten van de behandeling beduidend minder. Minder patiënten hebben bewegingsbeperking van de schouder en lymfoedeem.

De relatief goede prognose van borstkanker met een 10-jaarsoverleving van meer dan 80% is vooral bereikt door het geven van adjuvante therapieën: hormonale behandeling bij oestrogenereceptor positieve patiënten en chemotherapie bij een grote groep patiënten die dit aankan. De chemotherapie kan gecombineerd worden met trastuzumab en pertuzumab voor patiënten die een overexpressie aan HER 2 op de tumorcellen hebben. De kans op terugkeer van borstkanker wordt daarmee nog verder verminderd. Het nadeel van adjuvante therapie is dat je alle patiënten er aan moet blootstellen, ook patiënten bij wie de ziekte zonder deze therapie niet zou zijn teruggekomen en de patiënten bij wie, ondanks deze adjuvante therapie, de ziekte toch terugkomt.

Moderne technieken kunnen tegenwoordig soms helpen om een betere selectie te maken. Van het operatiepreparaat van de borst kan een zogenaamd genexpressieprofiel gemaakt worden. Dit geeft informatie over de intrinsieke eigenschappen van de tumor, waaronder de capaciteit om uitzaaiingen te kunnen geven. Er zijn meerdere genexpressieprofielen van borstkanker gemaakt, Oncotype DX en Mammaprint zijn de bekendste. De zogenaamde Mammaprint kan als uitslag geven dat er een laag of hoog risico op het later krijgen van metastasen is. In een groot prospectief onderzoek, de MINDACT-studie, is uitgezocht of de Mammaprint gebruikt kon worden om adjuvante chemotherapie, bij patiënten met een volgens dit genexpressieprofiel laag risico op metastasering, veilig achterwege te laten. Als patiënten volgens de standaardcriteria een indicatie voor aanvullende chemotherapie hadden, maar een Mammaprint met een laag risico, bleek de kans dat ze binnen 5 jaar uitzaaiingen krijgen niet hoger te zijn dan 5%. Het al dan niet geven van chemotherapie had hierop geen wezenlijke invloed. Er is dus een groep patiënten met borstkanker bij wie het zinvol is om een Mammaprint te laten doen. Als deze een laag risico laat zien, kan chemotherapie achterwege blijven. Daarmee blijven nare bijwerkingen aan een patiënt bespaard, en worden ook geen onnodige kosten gemaakt. Het aantal patiënten dat na een operatie voor borstkanker aanvullend chemotherapie moet krijgen, kan hierdoor verminderd worden.

Het Radboudumc wil op het gebied van borstkanker intensief gaan samenwerken met het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in de vorm van een Academisch Borstkanker Centrum Nijmegen. Alle patiënten met het vermoeden van borstkanker zullen op één locatie door specialisten uit beide ziekenhuizen beoordeeld worden. De primaire behandeling zal ook daar plaatsvinden, tenzij afstand voor patiënten een probleem is. Ingewikkelde behandelingen, waaronder een aantal borstreconstructies en chemotherapeutische behandelingen in studieverband zullen in het Radboudumc worden uitgevoerd. Hiermee streven we drie doelen na: een betere hospitality aan patiënten, meer mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek en het werken aan innovaties, en misschien kan er door de schaalvergroting ook nog doelmatigheidswinst geboekt worden. Overigens zullen wij dit blijven doen in intensieve samenwerking met het borstkankernetwerk dat het Radboudumc heeft met het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch, het ziekenhuis Bernhoven in Uden en het Maasziekenhuis in Boxmeer.

#### BEHANDELING VAN PROSTAATKANKER KAN OOK BETER

Ook prostaatkanker is een veel voorkomende kankersoort. Er gaan echter nog steeds veel meer mannen met prostaatkanker dood dan aan prostaatkanker. Ondanks 20 jaar intensief onderzoek is er nog steeds geen eenduidige aanbeveling over het al dan niet zinnig zijn van screening op prostaatkanker door het op regelmatige tijden laten bepalen van het PSA-gehalte in het bloed. Als een patiënt naar het ziekenhuis komt voor diagnostiek naar prostaatkanker, is er wel winst te maken. Onderzoek in het

Radboudumc heeft laten zien dat het maken van een MRI-scan van de prostaat al bij een belangrijke groep de diagnose prostaat­kanker met vrij grote zekerheid kan uitsluiten. Vervolgonderzoek is daarna niet meer nodig en dat bespaart uiteindelijk kosten. Bij patiënten bij wie op de MRI-scan wel de verdenking op prostaat­kanker blijft bestaan, zal een biopsie meer duidelijkheid moeten geven. Als de diagnose prostaat­kanker gesteld is, zijn er nog altijd belangrijke beslismomenten: zorgvuldig volgen en pas tot behandeling overgaan als er meer symptomen zijn. Er overlijden immers meer mannen met prostaat­kanker dan aan prostaat­kanker. En als er behandeling plaatsvindt, moet dat gebeuren op een manier die een patiënt zo min mogelijk schade berokkent. Belangrijke schade kan impotentie en incontinentie na de operatie zijn. Een womanizer als Pablo Picasso had na zijn behandeling voor prostaat­kanker tot zijn verdriet aanmerkelijk minder belangstelling voor vrouwen. Maar zijn schilderkunst heeft er niet onder geleden. Ter compensatie stortte hij zich op hoge leeftijd met dubbele energie op zijn andere passie en maakte een van zijn meest creatieve periodes door.

Het Radboudumc werkt samen met het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis en nog een aantal andere ziekenhuizen door de operatie door een vast team op een locatie te laten uitvoeren. Het doel daarvan is om door meer ervaring op te doen een nog betere kwaliteit van de ingrepen met minder late bijwerkingen te krijgen.

#### DE INTERNIST-ONCOLOOG AAN HET WOORD

Als er uitzaaiingen van kanker zijn, is in bijna alle gevallen verdere behandeling met medicijnen noodzakelijk. Dat is het typische domein van de Medische Oncologie. Chemotherapie heeft genezing van onder anderen patiënten met leukemie, lymfklierkanker en testiskanker mogelijk gemaakt. Ook kleincellig longkanker kan in een beperkt aantal gevallen met chemotherapie genezen worden. Doorbraken zijn er op dit gebied de laatste jaren niet geweest en de behandeling richt zich dan ook vooral op een verlenging van het leven onder zo goed mogelijke omstandigheden. Targeted of doelgerichte therapie heeft de afgelopen jaren wel voor doorbraken gezorgd. Moleculaire diagnostiek, waarbij gekeken wordt naar targetable mutaties, speelt daarbij een belangrijke rol. In een aantal gevallen wordt er van de tumor het gehele erfelijk patroon ontleed door middel van genome sequencing. Hiermee wordt veel informatie verzameld, maar het is nog onzeker welke rol dit in de toekomst zal krijgen.

Patiënten kunnen gebruikmaken van deze nieuwe aanwinsten. Met moleculaire diagnostiek kan op een klein stukje weefsel, bijvoorbeeld bij longkanker, onderscheid gemaakt worden tussen meerdere soorten kanker die allemaal op een andere manier behandeld kunnen worden. Ook bij 'uitbehandelde' patiënten wordt er in het Radboudumc moleculaire diagnostiek op tumorweefsel gedaan. Soms worden er op de tumorcellen targetable mutaties gezien, stoffen waartegen specifieke medicatie kan worden ingezet. In Nederland doen we hiervoor de zogenaamde DRUP-studie. Medicijnen die geregistreerd zijn voor een target bij bijvoorbeeld borstkanker, kunnen dan gebruikt worden

bij een patiënt met longkanker bij wie ditzelfde target aantoonbaar is. Als het medicijn niet geregistreerd is voor deze indicatie, stellen de betrokken farmaceutische bedrijven in deze studie de medicatie gratis ter beschikking.

Toch lijkt dit eenvoudiger dan het is. Als bij een patiënt met uitsaaiingen van een melanoom op de tumorcellen een zogenaamde BRAF-mutatie wordt aangetoond, is de kans heel groot dat deze patiënt op een zogenaamde BRAF-remmer een heel goede reactie zal laten zien. Helaas duurt deze respons gemiddeld slechts 7 maanden en kan dit met toevoeging van een zogenaamde MEK-remmer verhoogd worden naar gemiddeld meer dan een jaar. Als een BRAF-mutatie bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom gevonden wordt - dat gebeurt in ongeveer 15% van de gevallen - weten we wel dat een dergelijke tumor zich gemiddeld agressiever gedraagt, maar heeft het geven van een BRAF-remmer meestal geen zin. Het kan wel helpen als het gecombineerd wordt met andere medicijnen.

Tot nu toe wordt de moleculaire diagnostiek gedaan op tumorweefsel. De mutaties kunnen tijdens behandeling veranderen en er is dan eigenlijk weer een nieuw stukje weefsel nodig om te kijken of er nieuwe mutaties zijn. Dat is niet altijd gemakkelijk. Waarschijnlijk zullen zogenaamde liquid biopsies dit de komende jaren gaan vergemakkelijken. Bij patiënten met kanker circuleren er vaak ook tumorcellen en stukjes DNA in het bloed. Dat is gemakkelijker te verkrijgen dan weefsel en de methodes om hier onderzoek naar te doen worden steeds verfijnder.

#### IMMUNOTHERAPIE, EEN HYPE OF EINDELIJK WEER EEN DOORBRAAK?

In 2012 kon ipilimumab voor het eerst routinematig aan patiënten met een gemetastaseerd melanoom worden gegeven. Voor die tijd waren er voor deze patiënten geen zinvolle behandelingen beschikbaar. Met vier toedieningen ipilimumab, een keer per drie weken, bleek ongeveer 20% een langdurig goede respons te krijgen die in een aantal gevallen nog steeds bestaat.

Er is al heel lang geprobeerd om het eigen afweersysteem van een patiënt in te zetten bij de afweer tegen kanker, maar tot 2012 was dat nauwelijks succesvol. Eigenlijk is de nieuwe immunotherapie ook een vorm van targeted therapy, maar het target is niet specifiek de tumor, maar het afweersysteem dat actief moet worden ingezet. Ook in het geval van kanker wordt normaal gesproken het immuunsysteem gemobiliseerd. Zogenaamde dendritische cellen brengen een deel van het genetisch materiaal van de tumor naar de zogenaamde T-cellen. Deze worden gestimuleerd, gaan zich delen en kunnen zich naar de tumor verplaatsen en deze ter plekke doden. Normaal zit er op dit proces een rem, waardoor de proliferatie gestopt wordt. Ipilimumab en ook andere zogenaamde checkpoint inhibitors kunnen deze rem weer blokkeren, waardoor er een ongeremde aanmaak van T-cellen specifiek gericht tegen de tumorcellen kan optreden. Bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom lukt dat in 20% van de gevallen, soms ten koste van

veel bijwerkingen. Het immuunsysteem kan zich immers ook tegen eigen lichaamscellen richten. De opvolgers van ipilimumab hebben deze bijwerkingen minder en kunnen na het falen van ipilimumab gebruikt worden, maar zijn ook in combinatie met ipilimumab bruikbaar. Het lijkt erop dat het succespercentage van de behandeling bij patiënten met een melanoom kan stijgen van 20 naar 40%.

Wereldwijd worden er thans honderden combinaties getest in vele trials. In het Radboudumc is er een historie van onderzoek naar dendritische cellen, die ook een dergelijke reactie kunnen induceren. Deze behandeling wordt nu in een grote studie uitgetest bij patiënten die een operatie hebben ondergaan wegens lymfkliermetastasen. De kans dat na deze behandeling de ziekte terugkomt, is meer dan 50%. Door middel van een vaccinatie met dendritische cellen die blootgesteld zijn aan antigenen van melanoom, kan dit percentage wellicht worden teruggedrongen. Het zou erg interessant zijn om de dendritische cel-vaccinatie te combineren met één van de commercieel beschikbare checkpoint inhibitors, maar tot nu toe hebben we helaas nog geen farmaceutische bedrijven gevonden die bereid zijn om aan een dergelijke trial mee te doen. Maar misschien komt daar na deze dag verandering in.

Immunotherapie met checkpoint inhibitors wordt niet meer alleen toegepast bij patiënten met melanoom, maar inmiddels is het ook een geregistreerde behandeling bij gemetastaseerd longcarcinoom en niercelcarcinoom. Het is te verwachten dat er dit jaar ook registratie komt voor blaaskanker, de ziekte van Hodgkin en nog een aantal tumoren. Het hoeft geen betoog dat dit een grote wissel trekt op de logistieke en financiële middelen van de ziekenhuizen die deze patiënten behandelen. Er is nog heel veel onderzoek nodig om te bepalen hoe immunotherapie het meest effectief kan worden ingezet. Het is niet doelmatig om een dure behandeling met potentieel veel bijwerkingen in te zetten bij alle patiënten als bekend is dat het maar bij 20% van hen werkt. Maar wie zijn die 20%? Het is belangrijk dat er een intensieve samenwerking is tussen onderzoekers in het laboratorium en klinici om dit geheim te ontrafelen. Het activeren van de dendritische cellen moet worden geactiveerd, het transport van de T-cellen naar de tumor worden gestimuleerd en de binding van de T-cellen aan de tumorcellen worden geoptimaliseerd. Het onderzoek hiernaar is fascinerend en de samenwerking die er nu is tussen het Tumor Immunologie Laboratorium van professor Carl Figdor en professor Jolanda de Vries en met het laboratorium van de Radiotherapie van professor Gosse Adema en dr. Jan Bussink zal moeten worden geïntensiveerd. Er is op dit moment veel belangstelling voor het zogenaamde abscopal effect. Als een tumor bestraald wordt, kan dit het afweersysteem dusdanig stimuleren dat er ook op plaatsen die niet bestraald zijn, een verkleining van de tumor optreedt. De zogenaamde checkpoint inhibitors kunnen dit effect versterken, maar er moet nog veel onderzoek plaatsvinden om hierbij de juiste combinatie en timing te vinden.

#### HOE MOETEN WE HET ALLEMAAL BETALEN?

Al vanaf het begin van mijn werk als internist-oncoloog, heb ik me bezig moeten houden met de bekostiging van geneesmiddelen tegen kanker.

In 1990 begon het met Taxol, stofnaam paclitaxel; toen in eerste instantie voor patiënten met eierstokkanker. Het geneesmiddel kostte ongeveer fl. 3000 per behandeling en er moesten 6 kuren per patiënt gegeven worden. Veel ziekenhuizen vonden dit te duur en concludeerden dat ze het niet uit hun begroting konden betalen. Het begrip postcode-geneeskunde werd gebruikt. In sommige streken van Nederland kregen vrouwen deze behandeling wel, in andere niet. Dit was onacceptabel. Er kwam een regeling waarbij ziekenhuizen maximaal 70% van de kosten van het medicijn bovenop het reeds afgesproken budget vergoed konden krijgen.

Er bleef betrekkelijke rust tot de introductie van Herceptin, stofnaam trastuzumab. Het werd eerst toegepast bij patiënten met uitzaaiingen van een HER 2 positieve vorm van borstkanker. In 2005 bleek dat wanneer het gedurende een jaar aansluitend aan een operatie van een HER 2 positieve vorm van borstkanker gegeven werd, de kans op het krijgen van uitzaaiingen met ongeveer 50% kon worden teruggebracht. Voor veel ziekenhuizen was dit een enorme aanslag op het budget. Het eerste half jaar waren er wederom ziekenhuizen die de behandeling wel en andere die het niet gaven. Er kwam een regeling dure geneesmiddelen waarbij het grootste deel van de kosten van deze geneesmiddelen apart in rekening kon worden gebracht bij de verzekeraars.

De uitgaven aan dure geneesmiddelen tegen kanker zijn de afgelopen jaren blijven stijgen. Rond 2013 was er een kortdurende stabilisatie, maar dit kwam doordat veelgebruikte middelen zoals paclitaxel, docetaxel, oxaliplatin, gemcitabine en irinotecan hun patent verloren. Daarmee konden ook zogenaamde generieke middelen worden gebruikt en daalde de prijs per behandeling van meer dan 1000 euro naar minder dan 100 euro. De afgelopen jaren zijn er veel nieuwe medicijnen bijgekomen, die zonder uitzondering kostbaar zijn. Als ze in tabletvorm gegeven kunnen worden, de zogenaamde nibjes, kosten ze meestal 4000-6000 euro per maand. Het eerdergenoemde ipilimumab kost per toediening ongeveer 20.000 euro, er moeten 4 toedieningen gegeven worden. Ook de andere checkpoint inhibitors zijn kostbaar, officiële prijs ongeveer 5000 euro per maand. Hierbij zijn niet de kosten meegenomen van dagbehandelingen, foto's etc. De afgelopen vier jaar moest dit alles bekostigd worden binnen de kaders van het zogenaamde hoofdlijnenakkoord. De ziekenhuizen mogen jaarlijks in uitgaven niet meer dan 1% groeien, dat is ruim 200.000.000 euro. In 2014 en 2015 was ik voorzitter van een werkgroep van KWF Kankerbestrijding, die eerst voor het KWF zelf en later op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), een rapport moest schrijven over de toegankelijkheid van patiënten voor nieuwe geneesmiddelen tegen kanker. Allereerst werd pijnlijk duidelijk dat de uitgaven aan deze dure geneesmiddelen de afgelopen jaren de genoemde 200.000.000 euro overschreden. Ook werd geconstateerd dat de oncologische zorg in Nederland redelijk goed geborgd is, maar dat

het systeem voor vergoedingen de toegankelijkheid wel erg onder druk zet. Vooral voor medicijnen die kortgeleden geregistreerd zijn, komen patiënten in sommige ziekenhuizen niet direct in aanmerking. De breed samengestelde commissie kwam unaniem tot de conclusie dat de prijs van deze medicijnen eigenlijk veel te hoog is. Ondanks het feit dat er lange en kostbare onderzoekstrajecten voorafgaan aan de registratie van deze medicijnen en dat ook de kosten voor onderzoek naar medicijnen die nooit de eindstreep halen, hieruit betaald moeten worden. Velen zien niet meer de relatie tussen de thans gevraagde prijs en de werkelijke gemaakte kosten, ook niet degenen die best een aanzienlijke winstmarge aan farmaceutische bedrijven gunnen.

Farmaceutische bedrijven moeten hun best doen om dit beeld bij te stellen, bij voorkeur door de prijzen naar een meer acceptabel niveau terug te brengen. Patiënten zouden letterlijk en figuurlijk het kind van de rekening kunnen worden. Zij willen, net als de hen behandelende oncologen graag medicijnen aanwenden als er aanwijzingen zijn dat ze effectief zijn en te tolereren bijwerkingen hebben.

Bij registratie van een geneesmiddel moeten er afspraken gemaakt worden over onder welke voorwaarden een geneesmiddel in het verzekerde pakket komt. De minister van VWS laat zich hierbij adviseren door het Zorg Instituut Nederland. Tot voor enkele jaren kwam er kort na registratie bijna altijd een voorwaardelijke toelating en kregen farmaceutische bedrijven de plicht om binnen vier jaar na introductie een doelmatigheidsrapport te maken waarin moet worden aangetoond dat in 'real world' het middel ook effectief is en doelmatig wordt ingezet. Met de steeds verder stijgende kosten heeft het Ministerie van VWS de zogenaamde sluis geïntroduceerd. Als de budgetimpact van een geneesmiddel meer dan 40.000.000 euro is of de prijs per individuele patiënt meer dan 50.000 euro met een totale budgetimpact van meer dan 10.000.000, komt een geneesmiddel in een procedure waarbij er met het Ministerie van VWS prijsonderhandelingen gevoerd worden. De daarbij verkregen kortingen, die geheim zijn, worden later doorgegeven aan verzekeraars, die ze op hun beurt weer door kunnen geven aan de ziekenhuizen. De prijs die ziekenhuizen in eerst instantie hiervoor moeten betalen, verandert hierdoor nauwelijks en het geld dat ze later mogelijk terugkrijgen, is oncontroleerbaar, omdat de uitkomst van de onderhandelingen geheim is. In de adviezen die het Zorg Instituut Nederland hiervoor opstelt, wordt vaak het begrip QALY genoemd, Quality Adjusted Life Years, gewonnen levensjaren in goede kwaliteit van leven. Over nivolumab schreef het Zorginstituut het volgende: 'Bij een voor gemetastaseerd longkanker relevante referentiewaarde van 80.000 euro per QALY is de kans dat nivolumab bij de hiervoor liggende indicatie kosteneffectief kan worden ingezet, 3%. Bij een puntschatting van 50% zekerheid zakt de gemiddelde incrementele kosteneffectiviteitsratio in het farmaco-economische model tot de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY bij een prijsreductie van 43%'. Kunt u dit nog volgen?

Een aantal dingen valt op: de werkelijke kosten van een jaar behandeling zijn ongeveer 60.000 euro en geen 143.000 euro. Doordat de kwaliteit van leven voor deze patiënten-

groep laag wordt ingeschat, wordt de prijs per QALY verdubbeld. Ik heb in mijn leven heel veel patiënten voor kanker behandeld. Aan veel van hen heb ik met enige regelmaat de vraag gesteld: 'Was het 't allemaal waard?' Daarbij kreeg ik vaak als antwoord: 'Het was wel zwaar, maar ik heb nog zoveel meegemaakt, eigenlijk heb ik deze periode wel dubbel geleefd.' Een tweede opvallend punt is de grens van 80.000 euro. Deze grens is een aantal jaren geleden weleens genoemd, maar voor zover mij bekend, nooit officieel vastgesteld. In het geval van nivolumab heeft de producent van het medicijn, Bristol-Myers Squibb, het geneesmiddel gedurende de sluisperiode gratis beschikbaar gesteld in een zogenaamd expanded access programma in een beperkt aantal ziekenhuizen. Maart 2016 is het uit de sluis gekomen en kan dus nu overal worden toegepast in ziekenhuizen die voldoende ervaring hebben in het toepassen van immunotherapie.

Pembrolizumab is een andere checkpoint inhibitor tegen longkanker. Op grond van verrichte studies is het sinds februari geregistreerd als eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd longkanker. Het middel zit al vanaf september 2016 in de sluis en is er nog niet uit. Patiënten die op basis van de stand der wetenschap en praktijk in aanmerking zouden kunnen komen voor deze behandeling, krijgen het nu niet, omdat er voor pembrolizumab geen expanded access programma is. Het is onduidelijk hoe lang deze situatie nog zal voortduren.

Palbociclib is een zogenaamde CDK4/CDK6-remmer die in combinatie met hormonale therapie kan worden ingezet bij patiënten met een gemetastaseerd oestrogeenreceptor positieve vorm van borstkanker. Als het in de eerste lijn wordt ingezet, kan het de progressievrije overleving met ruim een jaar verlengen. Het middel zit vanwege de verwachte budgetimpact in de sluis. Er is een expanded access programma, maar de praktijk leert dat sommige artsen dit een ingewikkeld systeem vinden en liever wachten met het voorschrijven ervan totdat het regulier beschikbaar is. Voor patiënten schept dit een uiterst onaangename situatie. In een levensfase waarbij er al zoveel onzekerheid is, moeten ze op hun hoede zijn of ze wel op de juiste plaats van behandeling zijn, dat wil zeggen in een ziekenhuis dat zijn nek heeft uitgestoken om de beste medicatie toch voor te schrijven.

De commissie van KWF kankerbestrijding heeft in 2015 aan de minister van VWS geadviseerd een apart fonds op te richten waaruit de dure medicatie tegen kanker betaald zou kunnen worden. Als het op goede indicatie zou worden voorgeschreven, zou het automatisch uit dit budget betaald kunnen worden en hoeven niet alle ziekenhuizen in Nederland hier ingewikkelde onderhandelingen over te voeren. Bij dezen een tweede oproep aan de kabinetsformateur: maak voor de dure geneesmiddelen tegen kanker alsnog een apart fonds.

#### PATIËNTGERICHTE ZORG, KIND EN OUDERS ALS PARTNER

Een kort woord wil ik wijden aan de kinderoncologie. Februari 2016 ben ik door de raad van bestuur gevraagd om tijdelijk leiding te geven aan de afdeling Kinderoncologie van



het Radboudumc. Hier heb ik gezien dat er weliswaar overeenkomsten zijn tussen kinderen en volwassenen met kanker, maar ook grote verschillen. Kinderen met kanker kunnen echt ongelooflijk veel hebben, maar zijn aan de andere kant ook heel kwetsbaar. Ze kunnen zich moeilijker uiten, we praten niet alleen met de kinderen, maar ook met hun ouders. Veel van de onderzoeken die ook volwassenen moeten ondergaan, moeten bij kinderen onder narcose of een andere vorm van sedatie gedaan worden. Bijna alle vormen van kanker bij kinderen behoren tot de zeldzame tumoren. Ze komen weinig voor. Jaarlijks zijn er in Nederland ruim 500 kinderen die kanker krijgen; het gaat daarbij om minstens 30 verschillende typen. Om hier goede expertise aan te kunnen bieden, is een vorm van centralisatie noodzakelijk. De vooruitgang die geboekt is bij de behandeling van volwassenen met kanker, werd minder gezien bij kinderen. Nieuwe medicijnen worden ook zelden uitgetest bij kinderen met kanker. Patiëntenverenigingen, kinderoncologen, universitaire ziekenhuizen, zorgverzekeraars en overheid hebben een aantal jaren geleden besloten dat er iets moest gebeuren om hier verandering in te brengen. Na veel jaren vergaderen is er besloten dat er een oncologisch centrum voor kinderen moest komen. Vervolgens is er nog een aantal jaren vergaderd over waar dat ziekenhuis dan zou moeten staan. Uiteindelijk is besloten dat het Prinses Maxima Centrum gebouwd zou worden in Utrecht, vlak naast het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het gebouw staat er inmiddels, ziet er schitterend uit, en zal omstreeks 1 mei 2018 in gebruik genomen worden. Daarmee zullen dan vrijwel alle kinderen met kanker in dit centrum behandeld gaan worden. Er blijft nog wel zogenaamde shared care over voor een aantal ziekenhuizen die dan onder regie van het Prinses Maxima Centrum een deel van de behandeling voor hun rekening kunnen nemen, maar intensief is dat niet. Voor de umc's die vele jaren hun uiterste best hebben gedaan om de zorg voor kinderen met kanker op het hoogste niveau te bieden, is dit soms moeilijk. Het is een zware taak voor de leiding en artsen van het Prinses Maxima Centrum om de zorg voor kinderen met kanker echt naar een hoger niveau te tillen. Zij zetten zich er maximaal voor in en laten we hopen dat het doel bereikt wordt.

#### DE PATIËNT ALS PARTNER

Het Radboudumc spant zich in om patiëntgerichte zorg te geven, met speciale aandacht voor groepen patiënten die dat nodig hebben. Tot deze groep behoren vooral ook de adolescenten en jongvolwassenen, de AYA's. Het Radboudumc heeft daarom zes jaar geleden besloten aan deze groep extra aandacht te geven in de vorm van een aparte AYA-poli en onderzoek naar de behoefte van deze groep. Als zij geconfronteerd worden met kanker is dit in een stormachtige levensfase, waar dan nog een orkaan overheen komt. Bij hun behandeling gaat het niet alleen om het medisch-technische deel, maar ook om zaken die te maken hebben met fertiliteitsbehoud, vooruitzicht op werk en huisvesting, het onderhouden van relaties en vrienden. In Nederland is de AYA-beweging in Nijmegen begonnen en september jl. is er een landelijke stichting AYA opgericht die tot doel heeft een infrastructuur voor AYA's op te richten in heel Nederland.

#### VERNIEUWING VAN ZORG

De organisatie rondom een patiënt met kanker kan nog sterk verbeterd worden. Nu komt een patiënt naar het ziekenhuis, moet wachten op laboratoriumuitslagen, op medicijnen die moeten worden klaargemaakt en tot er een bed vrij is. Door de nieuwe behandelingen tegen kanker wordt er een veel groter beslag gelegd op ziekenhuisfaciliteiten. Het Radboudumc wil kijken of een deel van deze behandelingen op een veilige manier thuis gegeven kan worden. Bij de toediening van immuuntherapie kunnen er ernstige allergische reacties optreden. Eigenlijk worden die alleen in de eerste maanden van behandeling gezien. Na ongeveer drie maanden kan wel beoordeeld worden of een behandeling effectief is. De afdeling Medische Oncologie start binnenkort met een pilot waarbij patiënten vanaf dat moment hun infusen thuis krijgen. Vooraf worden ze gezien in het ziekenhuis, maar zo mogelijk ook vanuit huis met behulp van sociale media, zoals facetalk. Ook bloedafnames kunnen thuis of dichtbij huis plaatsvinden. Als alle controles goed zijn kan de behandeling veilig thuis plaatsvinden.

#### IS ER NOG HOOP?

Nieuwe technologische ontwikkelingen kunnen hoop bieden. Als een patiënt chronische lymfatische leukemie heeft, kan hij met de huidige kennis nog veel jaren gewoon doorleven. De afgelopen jaren zijn er zoveel nieuwe ontdekkingen gedaan dat een dergelijke patiënt ook mag hopen dat er gedurende de komende jaren weer nieuwe ontwikkelingen komen waarvan hij of zij kan profiteren.

Maar voor sommige kwaadaardige ziekten is dat anders. Mijn ervaring is dat als het enigszins mogelijk is, patiënten toch hoop geboden moet worden. De vraag naar een levensverwachting wordt vaak gesteld. Er is veel kennis en ervaring nodig om hier een adequaat antwoord op te geven, en dat antwoord is altijd gebaseerd op gemiddelden. De mogelijkheid openlaten dat een patiënt ook wel eens aan de goede zijde van het gemiddelde kan uitkomen, geeft soms hoop. Het hoeft niet tegen beter weten in. Voor patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen, moet worden afgesproken of ze een wel-dan niet-reanimerenbeleid wensen. In de communicatie tussen artsen en verpleegkundigen is dit routine. Maar als dit rechtstreeks aan een patiënt gevraagd wordt, direct nadat deze gehoord heeft een ongeneeslijke ziekte te hebben, komt dit vaak hard over. In het Radboudumc wordt er op verschillende afdelingen, op initiatief van de afdeling Intensive Care, gekeken of een andere benadering kan helpen. Met patiënten wordt een gesprek over behandelwensen gevoerd, waarbij dan meestal automatisch de vraag aan de orde komt of een patiënt onder extreme omstandigheden wel of niet gereanimeerd wil worden.

#### WAT BETEKENT NU ONCOLOGIE 3.0?

In 2013 sprak ik aan de Universiteit Leiden mijn inaugurele rede uit met de titel: *Oncologie naar 2020, preventie, samenwerking en innovatie*. Vier jaar later kijk ik daar op terug. Immunotherapie heeft een duidelijke plaats in de oncologie gekregen, maar er moet nog heel veel worden bijgestuurd. Centralisatie van zorg is op een groot aantal gebieden doorgevoerd. Het Radboudumc heeft voor zijn patiëntenzorg vier kernwaarden. Excellente zorg leveren: uit allerlei metingen blijkt dat we deze leveren en als het beter kan, zullen we dat doen. Persoonsgerichte zorg met de patiënt als partner: binnen de oncologie doen we dat door bijvoorbeeld expliciete aandacht te besteden aan jongeren met kanker, de zogenaamde AYA's, maar ook aan ouderen. Met meer thuisbehandelingen willen we aan de behoeften van patiënten voldoen. Doelmatigheid streven we op vele niveaus na. Medicatie is heel duur, we proberen vooraf te selecteren voor welke patiënten deze medicatie wel of niet zinvol is. Van sommige medicijnen is bekend dat er minder nodig is als de inname ervan wordt afgestemd op het moment van de maaltijden. Hier kan veel op bespaard worden. Daarnaast wil het Radboudumc met extra energie streven naar duurzame netwerken met partners in de omgeving.

#### DANKWOORD

Graag wil ik overgaan tot mijn dankwoord. Het college van bestuur wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder wil ik daarbij professor Han van Krieken noemen, de rector magnificus sinds zomer 2016, maar tot die tijd hoogleraar en voorzitter van het Centrum voor Oncologie. Hij heeft mij bij mijn introductie in het Radboudumc op een uiterst kundige wijze begeleid. Met professor Paul Smits, decaan en vicevoorzitter van de raad van bestuur, had ik in maart 2015 de eerste gesprekken over een overstap naar Nijmegen. Deze waren plezierig en inspirerend. Samen met Cees Buren, op dat moment binnen de raad van bestuur verantwoordelijk voor de Medische Oncologie werd er daarna slagvaardig gehandeld. Met Leon van Halder, sinds 2015 voorzitter van de raad van bestuur, had ik vanaf het begin een gemakkelijk en voortvarend contact over de rol van het Oncologisch Centrum, ketens en netwerken. Het is ongelooflijk jammer dat hij er vandaag niet bij kan zijn. Met Cathy van Beek heb ik intensief gesproken en gehandeld met betrekking tot de Kinderoncologie.

Een hoogleraar Medische Oncologie is niets zonder een staf met kundige en gedreven medisch oncologen. Mijn voorganger, professor Winette van der Graaf begeleidt nog steeds, na haar vertrek naar het Royal Marsden in Londen, een heel aantal promovendi. De staf bestaat nu uit professor Winald Gerritsen, hoogleraar Immunotherapie en expert op het gebied van prostaat-kanker, dr. Carla van Herpen, expert op het gebied van zeldzame tumoren, denk aan speekselkliertumoren, en fase 1 onderzoek, dr. Nelleke Ottevanger, met heel veel expertise op het gebied van gynaecologische tumoren en kwaliteit van de oncologische zorg, dr. Sasja Mulder zeer goed in urologische tumoren met name ook testiskanker, dr. Suzanne Kaal, aandachtsgebied sarcomen, maar vooral ook

speciale aandacht voor jongeren met kanker, de AYA's, dr. Sandra Radema, heel veel kennis en kunde op het gebied van kanker van het maag-darmkanaal, dr. Rutger Koornstra, expert op het gebied van melanomen en immunotherapie, gaat naar Arnhem, maar we hopen dat hiermee de samenwerking tussen Arnhem en Nijmegen versterkt kan worden, dr. Ingrid Desar, expert op het gebied van sarcomen, fase 1 onderzoek en ook opleider, dr. Evelien Kuip, goed in de palliatieve zorg en borstkanker, dr. Niven Mehra, recent gekomen met veel kennis op het gebied van prostaatkanker, maar vooral ook met als taak de verbinding tussen de kliniek en het laboratorium te versterken, dr. Marye Boers-Sonderen, nu nog supervisor op de afdeling, maar heel binnenkort ook voor melanomen, dr. Janneke Walraven, junior staffid en promovenda op het gebied van verbetering van de zogenaamde MDO's, niet te vergeten dr. Stans Verhagen, onze nestor, een vraagbaak op het gebied van de palliatieve zorg en dr. Anja Timmer-Bonte, voor de coördinatie en onderzoek van de behandeling van ouderen met kanker.

Sinds zomer 2016 ben ik samen met professor Peter Mulders, voorzitter van het Radboudumc Centrum voor Oncologie. Wij hebben grote plannen en ik vind het heel bijzonder en inspirerend om dit voorzitterschap met hem te delen. Erik Lambeck, bedrijfsleider van de afdeling Medische Oncologie en van het Centrum voor Oncologie is een kundige, loyale en betrouwbare collega met wie het fijn werken is.

Er werken in het Radboudumc heel veel kundige en aardige mensen die ik graag bij naam zou willen noemen, maar dat houdt u niet vol. Toch wil ik graag nog de verpleegkundigen noemen, zowel in de kliniek als op de dagbehandeling. Ze zijn gemotiveerd, willen hard werken en dat gebeurt in een zeer prettige samenwerking. Patiënten zijn het allerbelangrijkst, zij moeten kunnen vertrouwen op onze behandeling en ik dank hen oprecht voor het in mij gestelde vertrouwen.

#### TOT SLOT

Mijn levensmotto luidt: *A ship in harbour is safe, but that is not what ships are built for.* Dat verklaart misschien de route die ik tot nu toe heb afgelegd van het VU medisch centrum via Ziekenhuis Amstelland, Medisch Centrum Alkmaar en het Leids Universitair Medisch Centrum naar tenslotte het Radboudumc. Privé vaar ik een heel andere koers. In al die jaren en allang daarvoor heb ik een vaste haven: mijn geliefde Anna Bertha, die al vijftig jaar naast en achter me staat, en onze lieve zoon Christiaan die 32 jaar geleden aanmonsterde. Ik hou van jullie.

*Ik heb gezegd.*

## VERWIJZINGEN

1. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)
2. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017 Mar 24;355(6331):1330-1334
3. Geert Mak, *De levens van Jan Six, een familiegeschiedenis*. Uitgeverij Atlas Contact 2016, tweede druk
4. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, Aleksandrova K, Schwingshackl L. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev*. 2016 Dec;74(12):737-748.



