

GERICHTE MEDICATIE MET EEN PRIJSKAARTJE

Dure kinaseremmers gaan tumoren gericht te lijf

Kinases zijn enzymen die betrokken zijn bij veel processen in de cel. Kinaseremmers vormen een nieuwe klasse gerichte medicijnen tegen kanker. In geselecteerde groepen patiënten geven kinaseremmers indrukwekkende resultaten.

ARJEN RIENKS

Zulke effecten zijn nog nooit vertoond!' Egbert Oosterwijk, onderzoeker bij Experimentele Urologie van het UMC St Radboud, is enthousiast over sunitinib (Sutent) en sorafenib (Nexavar), twee nieuwe middelen tegen nierkanker. Slechts 15 procent van de patiënten met uitzaaiingen reageert op de gangbare behandeling. Maar nu is het mogelijk bij 30 procent van de patiënten de tumor te laten slinken en bij 35 tot 40 procent de ziekte te stabiliseren. Oosterwijk: 'We zien dat bloedvaatjes in het centrum van de tumor afsterven. Het duurt langer voordat de ziekte doorzet; dat houdt mensen langer in leven.'

Nierkanker met uitzaaiingen blijft ongeneeslijk. Maar de oude aanpak is weinig effectief: in vijf jaar is 95 procent van de patiënten overleden. De sprong vooruit is dus groot. Sinds eind juli zijn sunitinib en sorafenib in Nederland toegelaten. In de VS is dat al iets langer het geval.

Sunitinib en sorafenib zijn kinaseremmers, kleine moleculen die specifieke enzymen uitschakelen. De kinaseremmers vormen een nieuwe groep gerichte medicijnen die werkzaam zijn tegen één soort of enkele soorten kanker bij selecte groepen patiënten. Gerichte medicijnen, *targeted therapies*, pakken de tumor direct aan, terwijl chemotherapie breed de celdeling remt. De therapie belooft minder bijwerkingen en meer effectiviteit. Er staan nu nog weinig kinaserem-

mers geregistreerd, maar in de nabije toekomst zal dat veranderen.

SLORDIG

Eind jaren zeventig onderzocht Tony Hunter, onderzoeker bij het Salk Institute (San Diego, California), een eiwit van een tumorvirus. Eerder onderzoek had uitgewezen dat het een kinase betrof. Eiwitkinases vormen een grote groep enzymen die andere eiwitten in een cel - en soms zichzelf - kunnen activeren of juist uitzetten. Dat doen ze door een fosforatoom aan het doeleiwit te bevestigen.

inderdaad dat hij een kinase te pakken had die bond met een derde aminozuur: tyrosine.

Inmiddels weten we dat de tyrosinekinases de belangrijkste groep binnen de klasse van de eiwitkinases vormen. Ze spelen een rol in zo'n beetje elk celproces. Bij celdeling en celdgroei, bij celsignalering en celdood, bij het overbrengen van signalen van activerende oppervlaktreceptoren naar de celkern, kinases hebben overal een vinger in de pap.

Kinasegenen waren vaak terug te vinden in plaatsen op de chromosomen

Kinases hebben overal een vinger in de pap

Een kinase plakt het fosfor gericht aan één type aminozuur op een vaste plaats in het eiwit. Kinases zijn boodschappers in de cel die zo signalen overdragen die het gedrag van de cel beïnvloeden.

Het was in die tijd een uitgemakte zaak dat er twee typen kinases waren: het ene type bindt fosfor aan het aminozuur threonine, het andere aan het aminozuur serine. Maar Hunter maakte slordig gebruik van verlopen testvloeistof waardoor een derde uitkomst ontstond. Zijn kinase ging niet naar links, niet naar rechts, maar bleef in het midden. Toen ging er bij hem een lichtje branden. Misschien was het wel een nieuw type kinase. Uit verder onderzoek bleek

waarvan bekend is dat die met kanker te maken hebben. Bovendien zijn kinases betrokken bij de werking van groeifactoren, signaalstoffen die celdgroei en -ontwikkeling stimuleren. Het remmen van tyrosinekinases, beseften onderzoekers al snel, zou nieuwe gerichte kankermedicijnen kunnen opleveren. In 2002 meldde de groep van Hunter dat de mens in totaal 518 eiwitkinasegenen heeft, waarvan circa 60 tyrosinekinases.

PHILADELPHIA-KINASES

Na Hunters vondst gingen farmaceutische bedrijven naarstig op zoek. Toch duurde het tot 2001 voordat de eerste tyrosinekinaseremmer op de markt

kwam: imatinib (Glivec). Dit is effectief bij 65 tot 90 procent van de patiënten die lijden aan chronische myeloïde leukemie (CML). De oorzaak van CML is het 'Philadelphia-chromosoom', een genetische mutatie waarbij twee chromosomen met elkaar zijn vermengd. Hierdoor ontstaan twee afwijkende tyrosinekinases die bloedstamcellen doen ontsporen. Imatinib maakt die kinases onschadelijk.

Het succes van imatinib bleek echter niet volledig, bij veel patiënten kwam de leukemie terug door resistentie van

de tumor tegen het middel. Om die te overwinnen zijn intussen al weer nieuwe kinaseremmers ontwikkeld. Zo kwam eind juni in de VS de eerste kinaseremmer op de markt voor CML-patiënten bij wie imatinib niet meer werkzaam is: dasatinib (Sprycel).

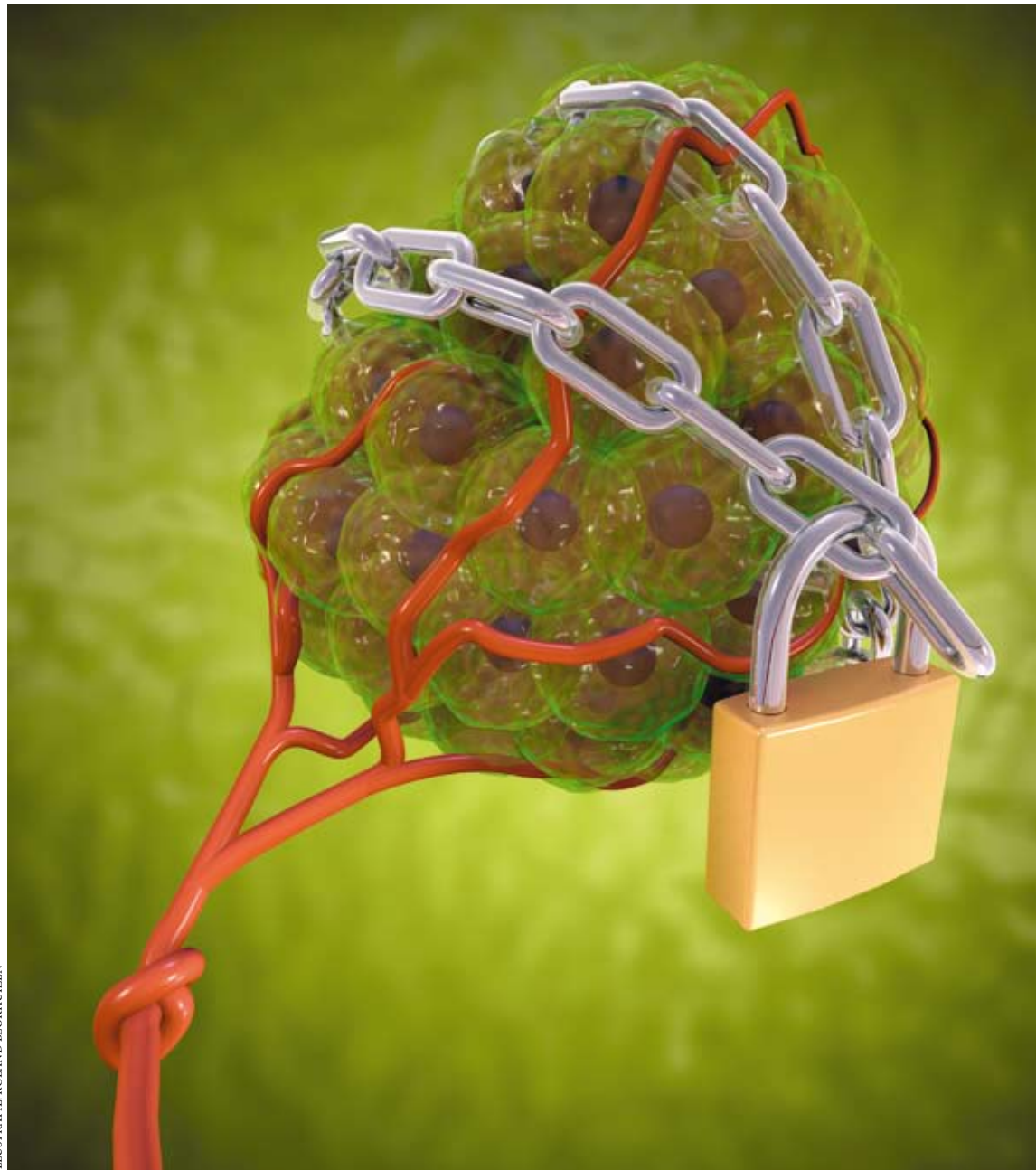
Giuseppe Giaccone, hoofd van de afdeling Medische Oncologie van het VUmc, heeft ervaring met de toepassing van kinaseremmers. 'Tumorcellen zijn instabiel, ieder moment kunnen door mutaties nieuwe resistente celklonen ontstaan in de tumor. We dachten eerst dat

dat een probleem is van chemotherapie, maar het treedt ook op bij gerichte medicijnen zoals kinaseremmers. Er komen nu nieuwe kinaseremmers die aangrijpen op de mutaties die resistentie opleveren. De vraag is wel: moet je eerst imatinib geven, eerst het nieuwe middel, of een combinatie? Ik denk dat we dit soort middelen allemaal in de eerste lijn moeten gaan geven.'

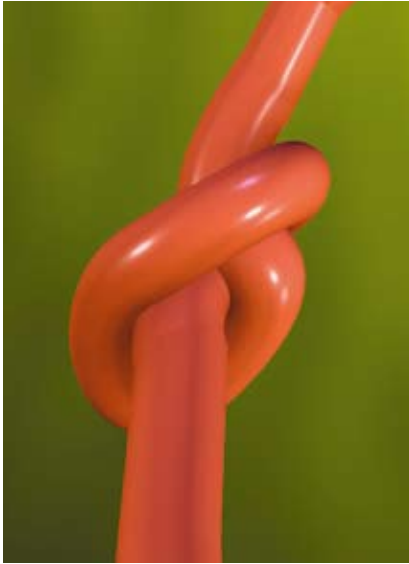
WERKT IN JAPAN

Na imatinib hebben zich andere kinaseremmers aangediend, die werkzaam >>

Kinaseremmers kunnen de bloedsomloop belemmeren. Daarnaast kunnen zij de groei van tumorcellen tegengaan.



ILLUSTRATIE: ROLAND BLOKHUIZEN



<< zijn tegen groeifactoren. De normale functies van groeifactoren zijn gunstig voor tumoren. Zo is de receptor voor de groeifactor EGF (epidermale groeifactor) in tumorcellen verstoord bij onder meer borstkanker en longkanker, wat celdgroei, uitzaaïing en vorming van nieuwe bloedvaatjes (angiogenese) bevordert. De tumor maakt misbruik van groeifactoren: er zitten te veel EGF-receptoren op de tumorcellen of de receptoren zijn overactief. Een groeifactor heeft pas effect na binding met zijn receptor, het remmen van de werking van die receptor is dus een doelwit voor behandeling van kanker. Bij borstkanker heeft dat bijvoorbeeld geleid tot het middel trastuzumab (Herceptin), een antistof die een type EGF-receptor onschadelijk maakt.

Tegen longkanker zijn in de VS de afgelopen jaren twee kinaseremmers toegelaten, gefitinib (Iressa) en erlotinib

Dat zijn kleine effecten, maar nader onderzoek wees uit dat het middel vooral werkt als de tumor bepaalde mutaties heeft in het gen van de EGF-receptor. Giaccone: 'Bij de patiënten mét de mutaties is de respons hoog, meer dan 80 procent, maar in niet-geselecteerde groepen patiënten reageert slechts 10 procent. Althans, in Europa en de VS. In Oost-Azië ligt het anders.' Eenderde tot de helft van de Oost-Aziatische patiënten heeft de mutaties en reageert beter.

Giaccone: 'Ook bij patiënten die niet roken, bij vrouwen en bij een bepaald type tumor is de reactie groter. Selectie van patiënten is dus noodzakelijk voor dit soort gerichte middelen. Soortgelijke patronen zien we bij andere tyrosinekinaseremmers zoals imatinib.' Toch is dat niet het hele verhaal. Giaccone: 'Door stringent te selecteren op de mutaties verliezen we 10 tot 20 procent van de patiënten die toch baat kunnen hebben. Met een optimale selectie en combinatie van middelen is misschien 30 tot 40 procent respons te bereiken. We moeten dus andere markers voor werkzaamheid vinden naast de mutaties.'

MULTIKINASEREMMERS

Chemotherapie gaat gepaard met zware bijwerkingen. Hoe zit dat met de kinaseremmers? Kinases zijn actief in alle cellen en bovendien reageren de remmers vaak met meer dan één kinase. Je zou dus veel bijwerkingen verwachten. Giuseppe Giaccone: 'Op zich is het goed dat kinaseremmers meer aangrijpingspunten hebben want je remt zo meer signaalroutes in de cel. De middelen zijn effectiever en pakken meer tumortypes aan, anderzijds

tinib bijvoorbeeld is daarom vier weken wel en daarna twee weken niet.

Het idee dat tumoren afhankelijk zijn van de vorming van nieuwe bloedvaatjes is voor het eerst geopperd door de Amerikaanse celbioloog Judah Folkman in 1971. Veel medicijnen heeft het echter nog niet opgeleverd. Het interessante is dat vanuit de kinases bekeken de vorming van bloedvaatjes slechts één van de processen is die je kunt remmen; kinases doen hun werk immers op meer fronten.

Een kinaseremmer kan bloedvaatjes belemmeren, zoals sunitinib dat groeifactoren blokkeert. Kinaseremmers kunnen daarnaast de ontspoorde celdeling, groei en uitzaaïing van tumorcellen tegengaan en het doodgaan bevorderen - tumoren slagen erin het mechanisme van de natuurlijke celdood uit te schakelen waardoor ze in feite onsterfelijk worden. Maar tumoren beschikken doorgaans over meer dan één manier om die processen naar hun hand te zetten wat de effectiviteit van medicatie weer beperkt. Giaccone: 'De modellen tonen weliswaar dat kinases bij al die processen zijn betrokken, maar in de praktijk beïnvloedt een kinaseremmer één of twee celprocessen, niet alles tegelijk.'

Het toepassingsgebied van de geaccepteerde kinaseremmers breidt zich uit. Zo remt imatinib de Philadelphia-kinases bij CML en bindt het daarnaast aan een gemuteerde kinase bij de aandoening GIST (gastro-intestinale stromale tumoren). GIST zijn zeldzame tumoren die uitgaan van het steunweefsel van maag en darmen. Zo is imatinib tegen GIST geregistreerd, werkt het middel erlotinib tegen longkanker en tegen pancreaskanker, en sunitinib tegen nierkanker en GIST. Sunitinib blokkeert de werking van groeifactoren en hecht zich eveneens aan de gemuteerde kinase die GIST-tumoren veroorzaakt.

Egbert Oosterwijk: 'Sorafenib is ook tegen meer kinases actief en was oorspronkelijk niet bedoeld voor nierkanker. De fabrikant had het ontworpen als middel tegen onder andere huidkanker. Het bleek aanvankelijk in celsystemen nauwelijks effectief. Men is het toch gaan testen en het bleek in mensen wel voldoende effectief, maar dan tegen nierkanker.'

BETAALBAARHEID

Is een medicijn eenmaal geregistreerd, dan spelen vervolgens de kosten een

'Patiënten verdragen kinaseremmers beter dan chemotherapie'

(Tarceva). Als EGF bindt met een EGF-receptor op een cel, activeert dat een kinase binnenin de cel, wat de effecten van de groeifactor in gang zet. Gefitinib en erlotinib stoppen die EGF-receptor-kinase. In een grote trial met erlotinib bij longkankerpatiënten bij wie de chemotherapie niet had voldaan, bleek zo'n 8 procent van de patiënten te reageren; bij hen was de overleving iets groter. Klinische baat was zichtbaar in de hele groep.

kan het ook normale cellen verstoren. Maar in het algemeen blijkt dat mee te vallen; de patiënten verdragen de middelen beter dan chemotherapie.'

Geheel onschuldig zijn de kinaseremmers natuurlijk niet, maar vergeleken met wat gebruikelijk is voor kankermedicatie lijken ze een verbetering. Bijwerkingen zijn er wel, zoals imatinib dat een tekort aan bloedcellen kan veroorzaken, en bovendien is de medicatie doorlopend nodig. Het toedieningsschema van suni-

belangrijke rol. Wie op websites van Amerikaanse internetapotheken opzoekt hoeveel een behandeling met de kinaseremmers tegen nierkanker kost, komt uit op 60.000 euro per patiënt per jaar. Met jaarlijks circa 900 nieuwe patiënten in Nederland lopen de kosten aardig op. Daarmee belanden dit soort medicijnen in de discussie over de betaalbaarheid van de gezondheidszorg.

Oosterwijk: 'We hebben de kinaseremmers al heel lang zien aankomen. De vraag voor de farmaceutische bedrijven was: hoe ontwerp je drugs die gericht werken in de zee van kinases. Het kost tijd om die stoffen te maken, te screenen en te testen. Nu kinaseremmers worden geregistreerd, komt er een groot probleem aan. Ze zijn behalve effectief, ook duur. Patiënten blijven langer in leven en moeten doorgaan met de behandeling. De kosten zullen daardoor stijgen.' Bovendien vallen er gaten tussen de registratie van een nieuw medicijn en de vergoeding door de verzekeraar.

In de VS zijn vier kinaseremmers tegen kanker geregistreerd en er zijn tientallen kinaseremmers in onderzoek, waarvan bijna tien in gevorderde studies met mensen. Ongetwijfeld verschijnen de komende jaren meer kinaseremmers en andere *targeted drugs* op de markt. Deze gerichte medicatie die werkt in geselecteerde patiënten tegen specifieke tumoren, is duur om te ontwikkelen en duur in behandeling. Oosterwijk: 'Het is een ethische vraag: wie krijgt een mid-



A. Rienks,
journalist

SAMENVATTING

- Kinaseremmers zijn medicijnen die bij geselecteerde groepen patiënten tegen specifieke soorten kanker worden ingezet.
- Kinaseremmers kunnen onder andere de werking van groeifactoren blokkeren of angiogenese remmen, en zo tumorgroei tegengaan.
- Patiënten blijven langer leven door behandeling met deze middelen.
- De ontwikkelingskosten en behandelingskosten zijn hoog.

del, wie niet? Uiteindelijk moeten we de medicatie verstrekken op basis van biologische markers, maar die hebben we nog niet.'

Begin jaren negentig was er de 'trechter van Dunning' om het basispakket van de zorg samen te stellen. De trechter is nooit toegepast en de kosten blijven stijgen. De RVZ stelde onlangs voor het basispakket te baseren op de criteria kosteneffectiviteit, met een bovengrens van 80.000 euro per gewonnen levensjaar, en maatschappelijke rechtvaardigheid. Giaccone: 'Groot-Brittannië heeft al een organisatie voor de beoordeling van de kosteneffectiviteit van behandelingen, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Zo iets is in Nederland ook nodig, denk ik. Een betere selectie van patiënten is cruciaal, de kosten zullen geen probleem zijn als je deze dure middelen gericht kan geven. De European Medicines Agency (EMA), de Europese instantie voor beoordeling van medicijnen, vindt dat de fabrikanten ook verantwoordelijk zijn om te zoeken naar een goede patiëntselectie voor *targeted* therapie. Dat gebeurt te weinig.' ■

Informatie over deze medicijnen op websites van de industrie vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.



VELDWERK

Zijnstoring



Tijdens mijn forenzenrit van Vleuten naar Leiden schrik ik op van de luidspreker in mijn eersteklascoupé. De con-

ducteur kondigt aan dat we in Bodegraven voor onbepaalde tijd blijven stilstaan wegens een 'zijnstoring'.

Gelaten overdenk ik de situatie. Het valt me in dat hier een prachtig alternatief is geboren voor de term 'burn-out'. Burn-out, zoals u weet, wordt gebruikt bij '(...) overspanning als gevolg van langdurige werkdress en toenemend functioneringsverlies waarbij iemand uiteindelijk volledig vastloopt in zijn werk.' Dit blijkt in het beginstadium vaak uit cynisme, verminderde betrokkenheid bij het werk en verminderde competentie op het werk.

Tevreden herkauw ik de term 'zijnstoring' als een fraaie, stilistische vondst voor een existentiële, beroepsmatige ontsporing.

Als het probleem na een halfuur nog niet is opgelost, besluit ik dat ik hier tegelijkertijd een mooie metafoor heb voor de situatie bij de Nederlandse Spoorwegen. Een zwaar overbelast bedrijf als gevolg van langdurig achterstallig onderhoud. En een bedrijf met toenemend functioneringsverlies, waarbij de dienstregeling regelmatig volledig vastloopt. Het personeel uit openlijk zijn cynisme, zijn verminderde betrokkenheid en, zeker bij de treindienstleiding, zijn gebrekkige competentie op het werk.

Ook met deze nieuwe betekenis van mijn neologisme kan ik weer een kwartiertje voort, terwijl de trein stilstaat.

Nadat de 'zijnstoring' is verholpen, geeft de conducteur nog een fraai staaltje van cynisme en verminderde betrokkenheid: 'Dames en heren, deze trein rijdt nu met 45 minuten vertraging. Ik raad u aan om te klagen bij de NS-directie en vergeet dan niet om te vermelden dat het gaat om treinnummer 8818.' Hij herhaalt zijn oproep bij alle volgende stations.

Terwijl ik me, een uur te laat, installeer achter mijn bureau, denk ik even aan de bedrijfsartsen van de NS.

Jan Maasen

de bedrijfsarts