

Recente ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van kanker

J.H. Beijnen en J.H.M. Schellens

Kernpunten

- De *molecular targeted therapeutics* zijn nieuwe geneesmiddelen die heel specifiek ingrijpen op de ontregelde groeiprocessen in de kankercel.
- Bevacizumab is de eerste geregistreerde angiogeneseremmer met aangetoonde effectiviteit bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom wanneer het wordt toegediend in combinatie met chemotherapie. Het middel is ook werkzaam bij het niet-kleincellig long-adenocarcinoom.
- Het monoklonaal antilichaam trastuzumab reduceert het recidiefpercentage met circa de helft als onderdeel van de adjuvante behandeling van vrouwen met HER2-positief mammacarcinoom.
- Erlotinib is een *small molecule* tyrosinekinaseremmer die de overleving bij een selecte groep longkankerpatiënten verlengt.
- Sorafenib, een multikinaseremmer (met name werkzaam op Raf), en sunitinib zijn recente aanwinsten van deze groep geneesmiddelen met als indicatiegebied het gevorderde niercelcarcinoom (en imatinib-resistente GIST voor sunitinib).
- De juiste patiëntselectie lijkt de sleutel tot optimalisering van het therapeutische voordeel.

Abstract

In recent years several new agents have been introduced in oncology practice, which do not directly attack DNA but interfere very specifically with aberrant, malignant signal transduction pathways. Such agents are known as molecular targeted therapeutics. Bevacizumab is the first angiogenesis inhibitor with efficacy against metastatic colorectal cancer when given in combination with chemotherapy. The agent also appears active against non-small-cell lung adenocarcinoma. The monoclonal antibody trastuzumab reduces the percentage of recurrences with approximately 50 % when given as part of adjuvant treatment for women with HER2-positive breast cancer. Erlotinib is a 'small molecule' tyrosine kinase inhibitor that prolongs survival in a selected group of lung cancer patients. Sorafenib, a multikinase (particularly Raf) inhibitor, and sunitinib are recent members of this class of drugs, with an indication for advanced renal cell carcinoma (and imatinib-resistant GIST for sunitinib). The new agents exhibit efficacy in randomised phase III trials. The proper patient selection appears to be the key to fully optimise the therapeutic benefit.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(1):2-7

Uit de recentste gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek blijkt dat nog elk jaar de kankerincidentie in Nederland stijgt. De belangrijkste oorzaak is de vergrijzing. Bij de man komt longkanker het meeste voor, gevolgd door prostaat- en darmkanker, bij de vrouw borst- en daarna long- en darmkanker. Zorgwekkend is de toename van longkanker bij de vrouw, die kan worden verklaard door veranderingen in het rookgedrag bij deze groep, die enkele decennia geleden is ingezet. Kanker is bij de man nu reeds de belangrijkste doodsoorzaak en de verwachting is dat kanker in de nabije toekomst ook bij vrouwen de hart- en vaatziekten passeert als nummer één op de lijst van ziekten waaraan men in de westerse wereld overlijdt. Daartegenover staat dat sinds medio jaren tachtig het risico om door een maligniteit te sterven afneemt. Preventie, vroegdiagnostiek, minder roken (bij de man) en verbeterde behandelingen hebben hiertoe bijgedragen. Ook de medicamenteuze kankerbehandeling heeft een meetbare bijdrage geleverd aan het dalende sterfterisico. De afgelopen jaren zijn wederom belangrijke klinische gegevens beschikbaar gekomen die de dagelijkse praktijk nu of binnenkort beïnvloeden. In dit artikel wordt een selectie van deze nieuwe ontwikkelingen besproken, waarbij de nadruk ligt op de medicamenteuze modulatie van ontregelde signaaltransductie. Als voorbeelden dienen bevacizumab (Avastin), trastuzumab (Herceptin), erlotinib (Tarceva), sorafenib (Nexavar) en sunitinib (Sutent). Deze middelen worden geclassificeerd als *molecular targeted therapeutics* of doelgerichte antikankermiddelen, een nieuwe groep van oncolytica.

Signaaltransductie

Cellen staan continu in wisselwerking met hun omgeving, waarbij externe stimuli (hormonen, cytokinen, groeifactoren of andere eiwitten) de groei beïnvloeden. Deze factoren worden afgegeven door de cellen zelf (autocriene stimulatie) of door naburige cellen (paracriene stimulatie). Aan de celmembraan vindt de signaaloverdracht plaats van het extracellulaire naar het intracellulaire milieu. Groeifactoren kunnen een interactie aangaan met het extracellulaire, specifieke ligandbindend domein van de membraangebonden receptoren. Na binding aan de receptor volgt transmissie van het signaal door het celmembraan en activatie van het intracellulaire receptordomein aan de binnenzijde van het membraan, in het cytosol. Vervolgens wordt een cascade gestart van biochemische reacties waarlangs het signaal de celkern bereikt. Daar volgt activatie of inhibitie van genen die coderen voor eiwitten die, zowel binnen als buiten de cel, bij de groei betrokken zijn. Onder normale fysiologische omstandigheden is dit gehele groeiproces zorgvuldig georkestreerd en zijn celgroei en -sterfte (apoptose) in balans. Veranderingen in de genen die zijn betrokken bij het groeiproces (oncogenen, tumorsuppressorgenen), kunnen er echter toe leiden dat bepaalde eiwitten niet worden gevormd of juist overmatig tot expressie komen, of dat er afwijkende eiwitten ontstaan. De controlemechanismen bij de celdeling worden dan disfunctioneel, waarbij het kankerfenotype ontstaat dat gekenmerkt wordt door ongecontroleerde celgroei, metastasering en weefselinfiltratie.

Het is evident dat geneesmiddelen die ingrijpen op de ontregelde groeisigitaaltransductiepaden een rol kunnen vervullen bij de kankerbehandeling. In figuur 1 worden het signaaltransductieproces en de aangrijpingspunten voor geneesmiddelen schematisch weergegeven. Interventie is mogelijk op verschillende niveaus: binding dan wel neutralisatie van de groeifactorligand (bevacizumab), extracellulaire receptorblokkade (trastuzumab), intracellulaire receptorblokkade (erlotinib, sunitinib) en *downstream* remming van de signaaloverdracht (sorafenib).

Bevacizumab

Tumoren scheiden in hun micro-omgeving groeifactoren af zoals de *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Deze factoren binden aan endotheelcellen van bloedvaten, die daardoor worden gestimuleerd tot uitgroei naar de tumor (neo-angiogenese). De tumor voorziet zich hiermee van een vaatbed voor aanvoer van voedingsstoffen en afvoer van afvalstoffen en kan hierdoor verder groeien. Bevacizumab, een met recombinant DNA gevormd chimeer humaan-muis monoklonaal antilichaam, bindt en neutraliseert circulerend VEGF en remt hierdoor nieuwvorming van bloedvaten en tumorgroei.

Dit mechanisme is in preklinisch onderzoek bewezen.

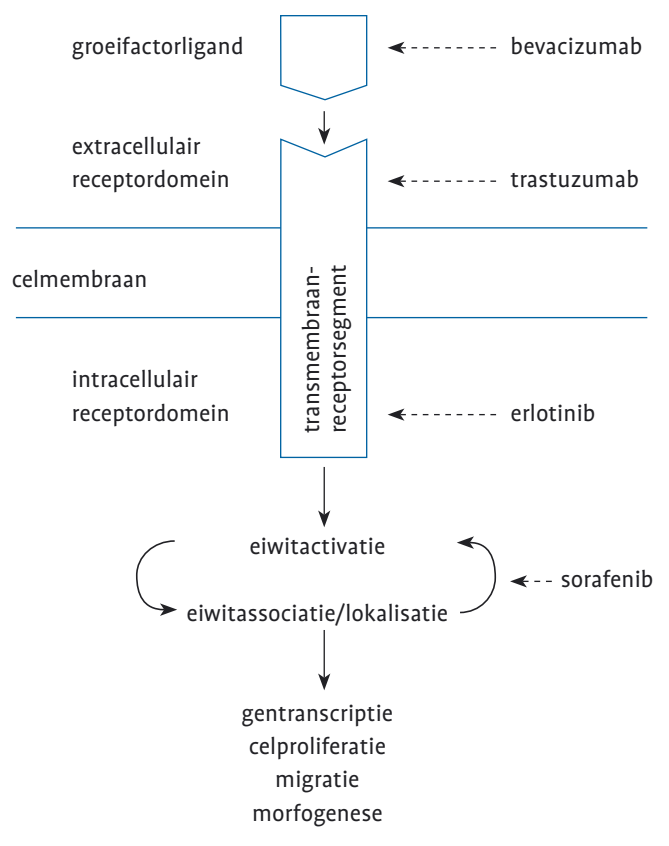
Naast een eerder aangetoond overlevingsvoordeel van 4,7 maanden bij niet-voorbehandelde patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom (in combinatie met irinotecan en een bolusinjectie fluorouracil + folinezuur) [1] blijkt bevacizumab ook werkzaam bij het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Onlangs rapporteerden Sandler e.a. deze gegevens [2]. In een gerandomiseerde studie werden 878 NSCLC-patiënten behandeld met paclitaxel + carboplatine, of met dezelfde combinatie en doseringen waaraan iedere drie weken een infuus bevacizumab (15 mg/kg) werd toegevoegd. De behandeling met bevacizumab werd voortgezet tot ziekteprogressie. De bevacizumabgroep behaalde een significant overlevingsvoordeel van 2,3 maanden. Deze winst lijkt beperkt, maar de uitkomsten zijn in meerdere opzichten bemoedigend. Het is na vele jaren weer een studie waarbij een nieuw medicament een extra overlevingsvoordeel geeft bij patiënten met gevorderd NSCLC. Het is ook de eerste studie die werkzaamheid van een angiogeneseremmer aantoonde met een significant overlevingsvoordeel bij het NSCLC.

Bijwerkingen

In vergelijking tot de bijwerkingen van de klassieke oncolytica zijn die van bevacizumab mild, met uitzondering van de gevreesde bloedingen en maagdarmporoties [3]. Bloedingen traden op bij 4,4 % van de met bevacizumab behandelde patiënten versus 0,7 % in de controlegroep. Zeven patiënten in de bevacizumabgroep (1,7 %) kregen een fatale bloeding (voornamelijk in de longen, haemoptysis) tegen 1 patiënt (0,2 %) in de groep die alleen de combinatie carboplatine + paclitaxel kreeg toegediend. In het onderzoek van Sandler e.a. werden patiënten met een plaveiselcelcarcinoom uitgesloten van deelname, omdat uit een eerdere studie bleek dat bij deze groep vaker ernstige longbloedingen optraden.

Figuur 1

Schematisch overzicht van groeisigitaaltransductie en aangrijpingspunten voor therapeutische interventie



Patiëntenselectie had dus in belangrijke mate plaatsgevonden. Ook is vaker hypertensie waargenomen in de bevacizumabgroep (7 %) dan in de controlegroep (0,7 %).

Verwachtingen

Vrouwen bleken beter te reageren op de bevacizumabbehandeling dan mannen (zowel overleving als progressievrije overleving). Verder onderzoek is vereist om voorafgaand aan de behandeling de patiënten te herkennen die een verhoogd risico op bijwerkingen hebben, maar ook die de grootste kans hebben om een overlevingsvoordeel te behalen. Dit zal belangrijk bijdragen aan de toegevoegde waarde van bevacizumab bij de palliatieve behandeling van longkankerpatiënten.

Bevacizumab is momenteel tevens in klinisch onderzoek voor de behandeling van borstkanker.

Trastuzumab

Eind 2005 ging veel aandacht uit naar de eerste resultaten van drie grote studies naar de adjuvante behandeling van mammacarcinoom met trastuzumab [4, 5]. Trastuzumab is een monoklonaal IgG1-

antilichaam gericht tegen humane epidermalegroefactorreceptor 2 (HER2, ook bekend als HER2/neu of c-erbB2). Het voor HER2 coderende gen is geamplificeerd in 20 tot 25 % van de patiënten met een invasief mammacarcinoom. Deze patiënten hebben doorgaans een slechtere prognose dan patiënten bij wie deze receptor niet tot overexpressie is gekomen. Activatie van de HER2-receptor leidt tot een veelheid van intracellulaire reacties, resulterend in celproliferatie, anti-apoptose en afbraak van p53. Blokkade van de receptor onderbreekt deze reacties en daarmee de tumorgroei. Hoewel nog niet exact bekend is hoe de HER2-receptor functioneert, welk ligand hij heeft en hoe trastuzumab met de receptor interfereert, wordt aangenomen dat uiteindelijk inactivatie (en internalisatie) van HER2 het werkingsmechanisme is waardoor tumorgroei wordt geremd. Waarschijnlijk is de primaire rol van HER2 – als een co-receptor die receptor(hetero)dimerisatie faciliteert – modulatie van signaaloverdracht na ligandbinding aan andere HER-receptoren [6]. HER2 is een aantrekkelijk therapeutisch aangrijpingspunt, mede door zijn specificiteit, zijn lokalisatie en zijn bereikbaarheid aan de buitenzijde van de membraan. Met immunohistochemische technieken en fluorescentiehybridisatie *in situ* kan in een tumorbiopsie worden vastgesteld of het HER2-gen is geamplificeerd.

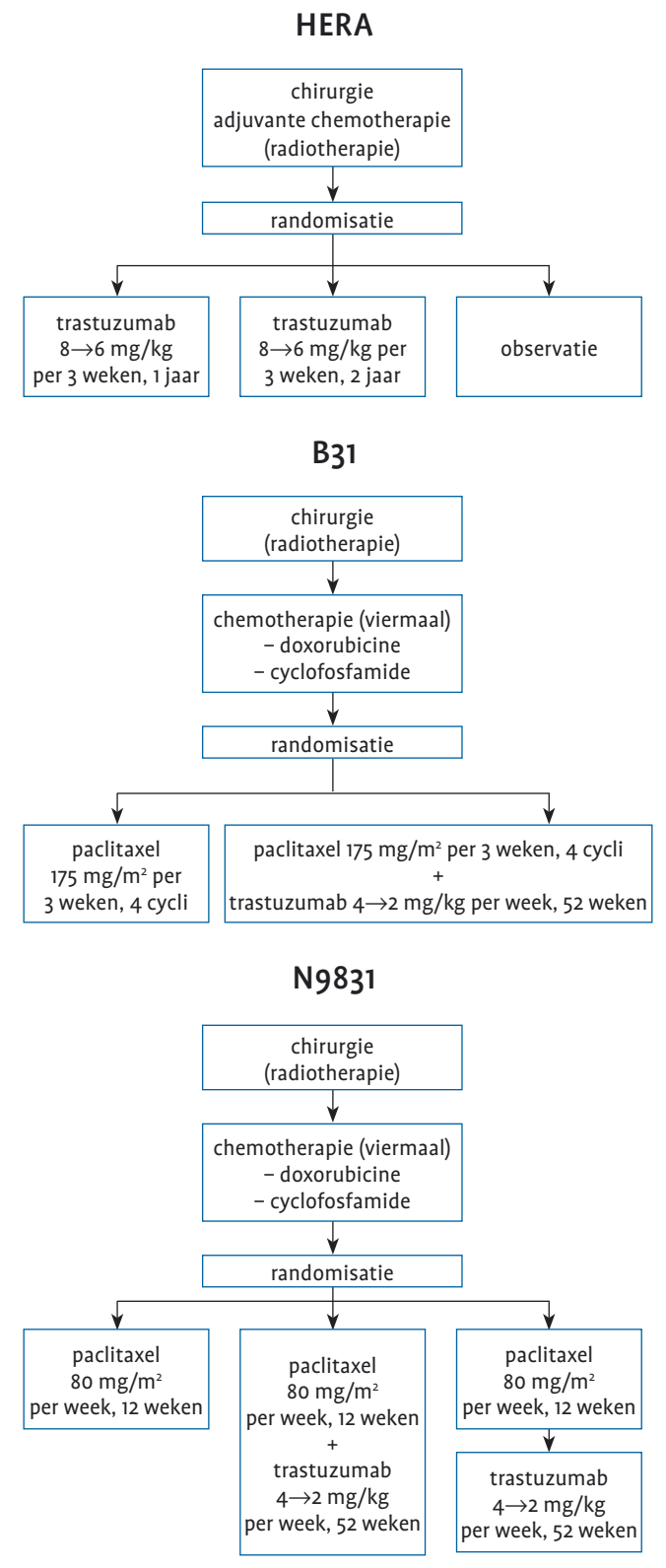
De werkzaamheid van trastuzumab was bekend. In een gerandomiseerde fase-III-studie uit 2001 bij 469 patiënten met gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom die behandeld werden met standaard chemotherapie al dan niet met trastuzumab, bleek de combinatie effectiever en leidde die tot een langere overleving (20,3 versus 25,1 maanden; $p = 0,01$) [7]. De behandeling met trastuzumab werd goed verdragen. Naast enkele infuusgerelateerde reacties (koorts, allergie) is cardiotoxiciteit de belangrijkste bijwerking, in de vorm van ernstig hartfalen, vooral bij combinatie met andere cardiotoxische oncolytics (antracyclinen, cyclofosfamide, paclitaxel).

Adjuvante behandeling

Met de positieve bevindingen van trastuzumab bij de uitgezaaide vorm van borstkanker is de vervolgstap naar de adjuvante behandeling snel gemaakt. In de zomer van 2005 werden de eerste resultaten wereldkundig gemaakt op de ASCO-bijeenkomst te Orlando (Verenigde Staten) en later in het jaar door twee publicaties in de *New England Journal of Medicine* [4, 5]. Het betrof drie grote klinische studies met in totaal 7000 patiënten. De studieopzetten zijn schematisch en beknopt weergegeven in figuur 2. Patiënten ontvingen adjuvante chemotherapie volgens standaardschema's, eventueel gevolgd door of tegelijkertijd met trastuzumab. De resultaten bij de eerste interimanalyse waren indrukwekkend en brachten de onderzoekers ertoe deze resultaten te publiceren. Het belangrijkste resultaat is dat toevoeging van trastuzumab aan standaard adjuvante behandeling het recidiefpercentage tot circa de helft reduceert in patiënten met HER2-positieve borstkanker. In de mondiale HERA-studie na 1 jaar behandeling met trastuzumab traden bij 127 patiënten recidieven op in de trastuzumabgroep ($n = 1694$) tegen 220 in de groep patiënten die niet met trastuzumab waren behandeld ($n = 1693$), met een mediane vervolgperiode van 1 jaar (spreiding 0-36 maanden) [5]. Soortgelijke getallen werden bereikt in de Canadees-Amerikaanse studie [4]. Terwijl in de HERA-studie nog geen overlevingsvoordeel kon worden aangetoond

Figuur 2

Schema's en studieopzetten voor de adjuvante behandeling van mammacarcinoom in de gerandomiseerde HERA-studie [5] en in twee Amerikaans-Canadese studies B31 en N9831 [4]. In B31 mocht na mei 2003 paclitaxel tevens worden toegediend als intraveneus infuus van 80 mg/m² per week gedurende 12 weken



wegens de relatief korte vervolperiode, was dit wel het geval in de gecombineerde analyse van studies B31 en N9831 [4]. De absolute overleving na drie jaar was 94,3 % in trastuzumabgroep versus 91,7 % in de controlegroep. Klinisch manifeste cardiotoxiciteit varieerde tussen 0,5 en 4,1 % in de drie studies.

De belangrijkste vragen die overblijven, zijn in welk schema trastuzumab het beste gegeven kan worden, wat de optimale behandelingsduur is, wat de effecten op het hart zijn (vooral op de langere termijn) en waarom een klein deel van de patiënten geen baat heeft bij de behandeling (resistentie). De meerjarige overlevingsresultaten zullen duidelijk moeten maken dat trastuzumab recidieven niet uitstelt maar voorkomt, waarbij dus het aantal genezingen toeneemt.

In de HERA-studie zijn relatief veel lymfeklier-negatieve patiënten opgenomen, die doorgaans al een betere prognose hebben. Toch blijkt dat de ziektevrije overleving van de Noord-Amerikaanse studies enigszins beter is. Hieruit zou men kunnen afleiden dat dat schema in combinatie met chemotherapie (alle patiënten kregen paclitaxel) de voorkeur geniet. Vergelijkbare studies die tijdens het 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium in december 2005 zijn gepresenteerd, bevestigen de uitkomsten van HERA, B31 en N9831, met eveneens een halvering van de recidiefkans. Deze gebruikten weer andere adjuvante schema's dan de studies B31, N9831 en HERA. Het lijkt er daarom op dat het adjuvante schema er feitelijk niet zoveel toe doet, behalve dat trastuzumab daar onderdeel van moet zijn. Verder onderzoek is vereist.

Bijwerkingen

Cardiotoxiciteit is de belangrijkste bijwerking van trastuzumab. De ernst van deze effecten – waaronder reversibiliteit op de lange termijn – is door de geringe follow-up van de studies nog niet bekend. Omdat de incidentie van cardiotoxiciteit in de HERA-studie lager is dan die in de andere twee studies, lijkt het erop dat gelijktijdige toediening van trastuzumab en chemotherapie nadeliger voor het hart is dan sequentiële toediening. Of de behandeling dan minstens even effectief is, is niet bekend. Bij patiënten met verminderde hartfunctie, bestraling op het mediastinum of eerdere behandeling met cardiotoxische middelen blijft extra voorzichtigheid geboden. Belangrijk is dat het mechanisme van de cardiotoxiciteit anders is dan bij de antracyclinen. Trastuzumab-geïnduceerde cardiotoxiciteit blijkt tenminste ten dele reversibel, terwijl antracyclinen irreversibele hartspierschade veroorzaken.

Verwachtingen

Met adjuvante behandeling wordt getracht het genezingspercentage van borstkankerpatiënten te verhogen na lokale/regionale behandeling (chirurgie, radiotherapie). Met deze studies lijkt het erop dat dit ook daadwerkelijk zal stijgen. Het enthousiasme in het redactioneel van Hortobagyi [8] is begrijpelijk, maar de reactie in *the Lancet* was erg relativerend [9]. Uiteraard is meer onderzoek vereist om de verschillende nog niet of onvoldoende beantwoorde vragen te kunnen beantwoorden, maar het is geen belemmering om trastuzumab voor de adjuvante behandeling nu in te zetten, zoals ook wordt aanbevolen in een landelijke richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (www.nvmo.org). De EMEA heeft begin 2006 trastuzumab geregistreerd voor de adjuvante behandeling.

(Neo-)adjuvante chemotherapie wordt gegeven aan vrouwen voordat of nadat de tumor en eventuele lokale/regionale uitzaaiingen chirurgisch zijn verwijderd (in combinatie met radiotherapie). Zonder aanvullende behandeling komt de borstkanker bij zeven van de tien patiënten niet meer terug. Maar omdat van tevoren niet vast te stellen is bij wie de tumor terugkomt, krijgt iedereen de intensieve aanvullende behandeling. Onderzoek naar methoden om vast te stellen voor wie adjuvante behandeling al dan niet nodig is, vormt een grote uitdaging voor de komende tijd. Mogelijk kan DNA/RNA-microanalyse van eerder verwijderd tumormateriaal of een *proteomics*-analyse hierbij een rol spelen.

Voor vrouwen met gevorderde HER2-positieve borstkanker, die eerder behandeld zijn met onder andere trastuzumab, dient zich in 2007 wellicht een nieuwe behandeloptie aan met lapatinib (Tykerb). Lapatinib is een duale remmer van de tyrosinekinasereceptoren erbB1 (epidermalegroefactorreceptor, EGFR) en erbB2 (HER2). Het is een oraal werkzaam *small molecule*. In combinatie met capecitabine is lapatinib werkzaam bij refractaire HER2-positieve borstkanker. De incidentie van cardiotoxiciteit lijkt laag [10]. Kortom, de verwachtingen zijn hooggespannen. Verder onderzoek zal uitwijzen of ze worden ingelost. Lapatinib wordt momenteel door de EMEA beoordeeld.

Erlotinib

Tumorcellen kunnen receptoren tot expressie brengen met tyrosinekinaseactiviteit. Een voorbeeld is de epidermalegroefactorreceptor (EGFR of HER-1). Activatie van de receptor geschiedt wanneer een ligand [bijvoorbeeld EGF of *transforming growth factor* (TGF) α] bindt aan het extracellulaire domein. Dit leidt tot dimerisatie met een andere receptor, autofosforylering en conformatieveranderingen van het intracellulaire receptordomein. Hierdoor ontstaat een bindingsplaats voor substrateiwitten die op hun aminozuur tyrosine kunnen worden gefosforyleerd. We spreken dan van een receptor met tyrosinekinaseactiviteit. EGFR-overexpressie komt voor in 40-80 % van alle niet-kleincellige longtumoren en activatie van de signaalroute waar deze receptor deel van uitmaakt, leidt tot een toename van celproliferatie, remming van apoptose, stimulatie van invasief gedrag en van metastaseringsgedrag en toename van angiogenese. Blokkade van deze receptor lijkt dus een zinvolle benadering. Erlotinib is een *small molecule* dat de autofosforylering van de EGFR en daarmee de tyrosinekinaseactiviteit en verdere groeisigtaaltransductie blokkeert [11].

In preklinische modellen toonde het middel een goede antitumorwerking. Shepherd e.a. verrichtten een gerandomiseerde studie bij voorbehandelde patiënten met gemetastaseerd NSCLC waarbij de ene groep erlotinib kreeg (eenmaal daags 150 mg oraal; $n = 488$) en de andere placebo ($n = 243$) [12]. De gemiddelde overleving was 6,7 maanden in de erlotinibgroep (respons 8,9 %) en 4,7 maanden in de placebogroep (respons < 1 %) ($p < 0,001$). Vanwege bijwerkingen (huiduitslag, diarree) stopte 5 % van de patiënten hun medicatie. Bij nadere analyse van de uitkomsten bleek dat Aziatische vrouwen met een adenocarcinoom die nooit hadden gerookt, het beste op de therapie reageerden. Overexpressie of een mutatie van de EGFR was in een univariante (maar niet in multivariante) analyse gecorreleerd met een betere overleving in de erlotinibgroep [13].

Verwachtingen

Eerdere studies met de EGFR-tyrosinekinaseremmer gefitinib (Iressa) lieten een gelijksoortige relatie zien tussen enerzijds tumorrespons en overleving en anderzijds de mutatiestatus en overexpressie van de receptor [14, 15]. Meer onderzoek op dit terrein met standaardisatie van de moleculaire metingen is vereist. Behandeling met deze klasse van tyrosinekinaseremmers is waarschijnlijk niet voor alle NSCLC-patiënten nuttig, maar wel bij een bepaalde groep, bijvoorbeeld als EGFR-overexpressie dan wel mutaties zijn vastgesteld. De juiste patiëntselectie lijkt dus ook hier de sleutel tot een behandelingsucces.

Erlotinib is recent geregistreerd voor de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC na falen van eerdere chemotherapie.

Sorafenib

Verder *downstream* van de membraanreceptor met tyrosinekinasewerking spelen andere signaaleiwitten een dominerende rol bij de overdracht van informatie naar de celkern [16]. Een daarvan is het door een oncogen gecodeerde Raf-kinase en dat deel uitmaakt van het zogenaamde *mitogen-activated protein kinase* (MAPK-pad). Deze signaalroute blijkt vaak ontregeld in tumoren en speelt een belangrijke rol bij de handhaving van het maligne fenotype. Het onderbreken van de signaaloverdracht op dit niveau zou kunnen bijdragen aan antitumorwerking.

Sorafenib is een krachtige Raf-kinaseremmer (IC₅₀ = 6 nmol/l) met tevens remmende werking op andere betrokken receptorsignaleiwitten die een rol spelen bij neo-angiogenese (onder meer VEGFR, PDGFR- β , c-KIT, FTL-3). Het middel is actief in verschillende tumor-modellen, vooral die waarin de MAPK-route is geactiveerd. In fase-III studies is werkzaamheid aangetoond tegen verschillende tumorsoorten. De verdere ontwikkeling is daarentegen primair gericht op het indicatiegebied van het niercelcarcinoom. Een gerandomiseerde studie ($n = 769$) is uitgevoerd waarbij met interferon alfa of interleukine 2 voorbehandelde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom gelijkelijk werden verdeeld over twee groepen [17]. De ene groep werd behandeld met 400 mg sorafenib (tweemaal daags oraal) en de andere kreeg placebo. De bijwerkingen die het vaakst optraden zijn hypertensie, rash, diarree, vermoeidheid en hand-voetsyndroom. Bloedingen en cardiovasculaire complicaties zijn ook gemeld. De progressievrije overleving was voor de sorafenibgroep mediaan 24 weken versus 12 weken voor de placebogroep, met hoge significantie. Deze resultaten waren voor de EMEA in de zomer van 2006 aanleiding positief te adviseren over registratie van het middel [18]. FDA-goedkeuring is al in december 2005 afgegeven. Studies bij het NSCLC en leverkanker zijn gaande. De studie waarbij sorafenib werd toegevoegd aan carboplatinebevattende chemotherapie bij gemetastaseerd melanoom is helaas negatief.

Sunitinib

Sunitinib is een oraal werkzame multikinaseremmer die onder meer aangrijpt op de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR) en *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR). Sunitinib bezit mede daardoor antiangiogenetische werkzaamheid. In een vergelijkende fase-III studie bij 750 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom was de progressievrije overleving 11 maanden na sunitinib als eerstelijnsbehandeling en 5 maanden voor de interferon-alfa-groep

($p < 0,0001$) (interimanalyse) [19]. Gerapporteerde bijwerkingen zijn onder andere vermoeidheid, misselijkheid, diarree, stomatitis, huidverandering, hypertensie, neutropenie, trombopenie en verhoogd amylase/lipase.

Voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom bij wie eerdere therapie met interferon alfa of interleukine 2 faalde, is inmiddels registratie verleend. Sunitinib is tevens geregistreerd bij inoperabele of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) die resistent zijn tegen imatinib (Gleevec).

Slotopmerkingen

De afgelopen jaren zijn de eerste klinische gegevens beschikbaar gekomen van een nieuwe groep geneesmiddelen binnen de oncologie die als *molecular targeted therapeutics* worden geclassificeerd. In meerdere opzichten heeft dit zowel het handelen als het denken over de medicamenteuze kankerbehandeling beïnvloed. In dit kader zijn ook de kostenontwikkelingen van belang (buiten beschouwing gelaten in dit artikel). In tegenstelling tot de klassieke oncolytics, waarvan de werking vooral berust op remming van de DNA-synthese, is de werking van deze middelen gebaseerd op het onderbreken van signaaltransductieroutes die een belangrijke rol spelen bij handhaving van het maligne fenotype van de kanker cel.

Over het algemeen kan gesteld worden dat de tot nu toe waargenomen klinische effectiviteit hoopgevend is en verder onderzoek rechtvaardigt. De resultaten die met trastuzumab zijn behaald in de adjuvante behandeling van het mammacarcinoom, overtroffen de verwachtingen. De werkzaamheid van deze nieuwe groep geneesmiddelen is vooral vastgesteld in combinatie met of in vervolg op behandeling met klassieke oncolytics. Het ligt in de lijn der verwachting dat deze benadering vervolgd gaat worden, waarbij de maligniteit mogelijk als chronische ziekte wordt behandeld. Het bijwerkingsprofiel is meestal milder dan voor de klassieke oncolytics het geval is, maar sommige patiënten ondervinden veel en heftige bijwerkingen. Resistentievorming is een nog niet goed in kaart gebrachte eigenschap van deze middelen maar is zeker aanwezig. Meerdere receptormutaties zijn gevonden bij patiënten die niet meer reageren op behandeling met de eerste tyrosinekinaseremmer, imatinib. Ook reageren sommige patiënten niet op trastuzumab. Het onderzoek met de *molecular targeted therapeutics* heeft ook het grote belang aangetoond van patiëntselectie. Tumorpathologie is essentieel om te besluiten tot al dan niet behandelen met deze geneesmiddelen. Voor trastuzumab lijkt bewezen dat het alleen voor patiënten met HER2-overexpressie zinnig is het middel toe te passen. De aanstormende *molecular targeted therapeutics* kunnen worden beschouwd als de klinische vertaling van jarenlang fundamenteel moleculair-biologisch onderzoek. Het is te verwachten dat de komende jaren meerdere geneesmiddelen vanuit deze pijplijn de kliniek zullen bereiken. Hoopgevend is ook dat reeds meerdere nieuwe signaaltransductieremmers succesvol ontwikkeld zijn bij imatinib-resistente chronisch myeloïde leukemie (dasatinib) en bij imatinib-resistente GIST (sunitinib).

Prof. dr. J.H. Beijnen: Apotheek Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis–Het Nederlands Kanker Instituut, Louwesweg 6, 1066 EC Amsterdam; Afdeling Geneesmiddelentoxicologie, Bètafaculteit, Divisie Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht.

Prof. dr. J.H.M. Schellens: Afdelingen Medische Oncologie en Experimentele Therapie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis–Het Nederlands Kanker Instituut, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam; Afdeling Geneesmiddelen toxicologie, Bètafaculteit, Divisie Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht.
Correspondentie: prof. dr. J.H. Beijnen, apjby@slz.nl.

LITERATUUR

- 1 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
- 2 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-50.
- 3 Sanborn RE, Sandler AB. The safety of bevacizumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:289-301.
- 4 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.
- 5 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-72.
- 6 Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med.* 2005;353:1652-4.
- 7 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
- 8 Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1734-6.
- 9 Herceptin and early breast cancer: a moment for caution. *Lancet.* 2005;366:1673.
- 10 Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist.* 2006;11:1047-57.
- 11 Minna JD, Dowell J. Erlotinib hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 May;Suppl:S14-5.
- 12 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
- 13 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-44.
- 14 Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:2493-501.
- 15 Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5878-85.
- 16 Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6771-90.
- 17 Escudier B, Szczylk C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2005;23(June 1 Suppl):4510. www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=34&abstractID=32211. Geraadpleegd 3 januari 2007.
- 18 Europees openbaar beoordelingsrapport Nexavar. London: EMEA; 2006. www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/NexavarEparSummary-nl.pdf. Geraadpleegd 3 januari 2007.
- 19 Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:5601-8.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Betere therapietrouw na generieke substitutie

Marcel Bouvy

Een van de bezwaren die worden ingebracht tegen het substitueren van specialités door generieke middelen, is dat dit de patiënt mogelijk in verwarring brengt en daardoor de therapietrouw zou kunnen verminderen. Onderzoekers van de Universiteit Utrecht probeerden dit te onderzoeken met gegevens uit de PHARMO-database. Hiertoe bestudeerden zij de therapietrouw van 463 patiënten bij wie het specialité werd vervangen door een generiek middel en vergeleken deze met de therapietrouw van 565 controlepatiënten die een specialité bleven gebruiken. Beide groepen patiënten waren vergelijkbaar met betrekking tot leeftijd en geslacht, het type bloeddrukverlager dat zij gebruikten en de duur van het gebruik van het antihypertensivum voorafgaand aan het omzetten naar generiek of het continueren van het specialité. Therapietrouw werd gedefinieerd als het ophalen van ten minste 80 % van de benodigde medicatie voor het behandelregime. Van de patiënten die werden omgezet, was 13,6 % niet therapietrouw, terwijl dit gold bij 18,7 % van de patiënten die het specialité bleven gebruiken. Omgezette patiënten bleken dus therapietrouwer dan de patiënten die het specialité bleven gebruiken. De onderzoekers keken ook naar het aantal ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire problemen zoals hartinfarcten, CVA's, hartfalen en hartritmestoornissen. Zij vonden geen verschil tussen de groep die

werd omgezet naar generiek en de groep die het specialité bleef gebruiken.

Als verklaring voor de betere therapietrouw in de groep die werd omgezet naar generiek, werd geopperd dat deze mogelijk te maken heeft met de extra begeleiding en motivering die patiënten krijgen door substitutie. Een andere verklaring ligt wellicht meer voor de hand: patiënten die niet gesubstitueerd willen worden, voeren dan in het algemeen subjectieve redenen voor aan. Wellicht is dit type patiënt gevoeliger voor kleine veranderingen in de gezondheidstoestand en eerder geneigd daarbij de medicatie te laten staan – terwijl de groep die gesubstitueerd wordt, volgzamer en daarmee van nature ook therapietrouwer zou kunnen zijn. Dit wordt weer tegengesproken door het feit dat beide groepen voorafgaand aan de substitutie of het continueren van het specialité even therapietrouw waren.

In ieder geval leert dit onderzoek dat substitutie bij antihypertensiva niet leidt tot minder therapietrouw en evenmin tot evidente cardiovasculaire complicaties. Desondanks moet substitutie natuurlijk altijd zorgvuldig gebeuren.

van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother.* 2006;40:15-20.