

De pil die op de plank ligt

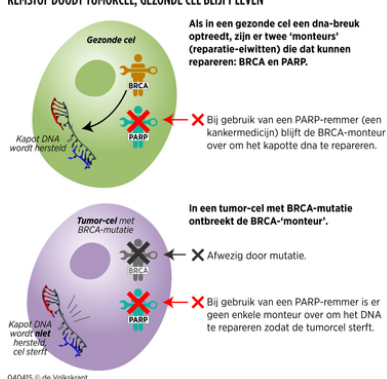


Foto Cornelia Tollens



Foto Sanne De Wilde

REMSTOF DOODT TUMORCEL, GEZONDE CEL BLIJFT LEVEN



Janita Kroes genas wonderbaarlijk van borstkanker door een nieuw medicijn. Maar andere patiënten krijgen het niet: in afwachting van verder onderzoek is het nog niet op de markt. Twee Nederlandse wetenschappers worden er recalcitrant van. 'Dit medicijn móét

er komen.'

ELLEN DE VISSER

Vier pillen in de ochtend, vier in de avond: daarmee houdt Janita Kroes al acht jaar haar borstkanker in bedwang. Toen ze in 2006 in het Antoni van Leeuwenhoek belandde, was haar prognose beroerd. Ze had uitzaaiingen in de longen en haar borstholte. Een chemokuur zou hooguit wat extra maanden opleveren. Maar Jan Schellens, de oncoloog bij wie ze in het gespecialiseerde Amsterdamse ziekenhuis terecht kwam, had net een experimenteel medicijn in huis. Het was alleen nog maar getest bij muizen, weliswaar met fraai resultaat, maar ze moest er toch niet te veel van verwachten.

De oncoloog en zijn patiënt weten allebei nog precies wat er drie maanden later gebeurde. Hij tuurde verbaasd naar de scans, waar geen uitzaaiing meer op te zien was. Zij reageerde emotioneel, deed ter plekke haar pruik af, en ging met haar gemillimeterde haren de stad in, winkelen, uit eten met haar man.

Een jaar eerder had de Rotterdamse geneticus Jan Hoeijmakers tijdens een werkbezoek aan Groot-Brittannië gebiologeerd staan staren naar de eerste laboratoriumresultaten van een nieuw medicijn. Alle gekweekte tumorcellen waren dood, de gezonde cellen onaangetaast. 'Nooit eerder had ik zo'n effect gezien, alle collega's die erbij waren, reageerden even enthousiast.'

Het betrof een middel dat zich, conform de nieuwe aanpak in de kankerbestrijding, richt op een specifiek defect in de kankercel, een zeer beruchte zelfs: erfelijke mutaties in de BRCA-genen. Vrouwen met zo'n gemuteerd gen lopen vaak al op jonge leeftijd een zeer groot risico op borstkanker en eierstokkanker en laten daarom

zelfs vaak hun borsten en eierstokken preventief verwijderen. Britse wetenschappers hadden een remstof ontwikkeld, een zogeheten PARP-remmer, die alleen de gemuteerde cellen van de tumor tot zelfmoord aanzette.

Ze publiceerden hun verslag in het vakblad Nature, er meldde zich een groot farmaceutisch bedrijf en het Antoni van Leeuwenhoek sloeg aan het testen bij patiënten. Ze kwamen uit heel Nederland, herinnert Schellens zich. 'Ik dacht nog: wat gaat dit snel, wat zijn de resultaten goed.' Toen in 2009 de eerste patiëntenstudie in het New England Journal of Medicine verscheen, zette Hoeijmakers met Europese collega's een onderzoeksconsortium op, DDResponse. Eind vorig jaar is het medicijn versneld toegelaten op de Europese en de Amerikaanse markt. Het klinisch onderzoek werd vanwege het succes zelfs vroegtijdig stopgezet: het was niet ethisch om het middel aan patiënten in de controlegroep te onthouden.

Wat een opbeurend verhaal: Janita Kroes, 44 jaar, eigenares van een kapsalon, als voorbeeld van een toekomst die optimistische wetenschappers ons voorspiegelen, waarin kanker (in sommige gevallen) een chronische ziekte wordt. Ze moet levenslang medicijnen slikken, om te voorkomen dat de ziekte terugkeert, maar ze leeft. Ze is een kankerpatiënt, maar dan zonder kanker.

De werkelijkheid blijkt stugger; Janita is een bijzondere patiënt. Ze krijgt haar levensreddende medicatie bij uitzondering gratis van de Britse fabrikant. Compassionate use, heet dat: medicijn uit mededogen. Want het middel is voor patiënten met borstkanker helemaal nog niet op de markt. Het is slechts goedgekeurd voor een kleine

groep, vrouwen met eierstokkanker tengevolge van een BRCA-mutatie, die zijn uitbehandeld. Alleen bij die groep is het afdoende getest. Terwijl het geneesmiddel volgens wetenschappers geschikt is voor veel meer kankerpatiënten.

Ruim 10 procent van alle borstkankerpatiënten en een deel van de mannen met prostaatkanker kunnen er baat bij hebben, aldus Hoeijmakers. Zij hebben in hun kankercellen allemaal een BRCA-defect, legt hij uit, dezelfde achilleshiel die door de remstof wordt aangepakt.

Maar al die patiënten, in Nederland enkele duizenden per jaar, hebben geen recht op het middel omdat de werking nog niet goed is onderzocht. Voor elke kankersoort moet een aparte studie worden gedaan, de resultaten laten nog jaren op zich wachten. Een gevolg van ingewikkelde regelgeving maar ook van terughoudendheid bij de Britse farmaceut. De producent liet zich uit het veld slaan door teleurstellende resultaten in buitenlands onderzoek en besloot een paar jaar geleden zelfs om helemaal met de ontwikkeling van het middel te stoppen. Pas toen duidelijk werd dat de patiënten niet goed waren geselecteerd, en dat het medicijn alleen aanslaat bij kankerpatiënten met zeer specifieke eigenschappen, maakte het bedrijf een ommezwaai.

De vertraging leidt tot recalcitrant gedrag bij de twee anders zo bedachtzame wetenschappers. In Amsterdam heeft Schellens op het punt gestaan om het experimentele geneesmiddel dan maar zelf na te maken. 'Dit medicijn móét er komen', zegt hij gedecideerd. In Rotterdam wil Hoeijmakers proberen om, op wat voor manier dan ook, het geneesmiddel sneller bij patiënten te krijgen. Hij reageert ongeduldig, boos bijna: 'Ik snap de terughoudendheid, er mogen geen fouten worden gemaakt. Maar je kunt ook te voorzichtig zijn. Er zijn genoeg patiënten voor wie dit middel het verschil betekent tussen leven en dood.' Al die extra onderzoeken leiden tot een prijzig

medicijn, zegt hij, terwijl een kankercel met een BRCA-mutatie in de borst precies hetzelfde reageert op de remstof als een kankercel met die mutatie in een prostaat.

Schellens vertelt over de jonge patiënt met een zeldzame vorm van kanker in de galwegen van de lever. In het dna van de tumorcellen trof hij een BRCA-mutatie aan. 'Die man was doodziek, zat vol uitzaaiingen, de chemo werkte niet. Met dit medicijn was de kanker na twaalf weken weg.' Het was puur toeval dat Schellens de pillen had liggen omdat hij met een nieuwe studie bezig was. Een buitenkans die hij andere patiënten straks vermoedelijk moet onthouden, beseft hij. 'En wat dan?'

Aanvullend onderzoek is noodzakelijk, zegt hij, maar maak dan vaart! Zeven jaar overleg kostte het hem voordat de fabrikant het experimentele medicijn beschikbaar wilde stellen voor zijn onderzoek bij borstkanker. 'Ik heb gebeld, gemaïld, ben langsgesegaan, heb me helemaal suf gediscussieerd.' Volgende maand kan hij samen met oncoloog Sabine Linn eindelijk beginnen met een gerandomiseerd onderzoek bij 140 vrouwen die net als Janita Kroes borstkanker hebben gekregen door een gemuteerd BRCA-gen. Die studie moet - het kan niet anders, zegt hij - het definitieve bewijs leveren, en dus leiden tot een registratie voor borstkanker.

Bijna had hij het middel, uit ergernis en wanhoop, laten namaken. De chemische formule is gepubliceerd, de ziekenhuisapotheker van het Antoni van Leeuwenhoek was in staat om het na te bouwen. Hij had anderhalf miljoen euro nodig om het daarna ook bij een groep vrouwen met borstkanker te testen. De borstkanceroncologen in zijn ziekenhuis stonden achter hem, de raad van bestuur ook en volgens juristen was er geen probleem zolang hij het middel alleen voor een studie zou gebruiken. Toen hij zeven ton bij elkaar had, lichtte hij de farmaceut in. Die kwam toen

alsnog over de brug.

'Natuurlijk ben ik niet de enige die bij het bedrijf aanklopt en ik snap best dat het geld een keer op is. Maar die vertraging is zo frustrerend. Ik zie patiënten bij wie het middel aanslaat.'

Hoop is een besmet woord als het om een dodelijke ziekte gaat - dat beseft Hoeijmakers heel goed. 'Maar we kunnen hier niet omheen, wij zijn erg optimistisch over de mogelijkheden.' Op de monitor in zijn Rotterdamse werkkamer laat hij beelden zien van een tumor in de eierstokken die in vier maanden tijd nagenoeg is verdwenen. Hoe? Door een reparatiemechanisme van de kankercellen te vernielen.

De genen BRCA-1 en -2 bevatten de erfelijke code voor eiwitten die de alledaagse breuken in het dna repareren, legt hij uit. Heb je van een van je ouders een defect BRCA-gen geërfd, dan bestaat de kans dat het reparatiewerk na verloop van tijd gaat haperen. Gevolg: cellen kunnen ontsporen, ongeremd gaan delen en in een tumor ontaarden. Toch blijven die kankercellen overeind, omdat er nog een reparatiesysteem is dat de breuken kan repareren, een eiwit met de naam PARP.

Zie daar de sleutel tot het nieuwe kankermedicijn, legt Hoeijmakers uit: tumorcellen met een BRCA-defect hebben nog maar één monteur (PARP), gewone cellen hebben naast de hoofdmonteur ook nog een reservemonteur. Help je met het medicijn de hoofdmonteur (het PARP-eiwit) om zeep, dan gaat de tumorcel dood. Met een ongerepareerde breuk kan een cel immers niet meer delen. Gezonde cellen hebben geen last van het medicijn, zij laten de reservemonteur het werk opknappen.

Die metafoor maakt duidelijk waarom de PARP-remmer nauwelijks bijwerkingen kent. Het medicijn pakt alleen de tumorcel aan. In de gewone cel verandert niets, er blijft immers een monteur beschikbaar.

Lang niet alle patiënten genezen zo wonderbaarlijk als Janita Kroes, erkent Hoeijmakers. Veel vaker slinkt de tumor alleen maar, zonder te verdwijnen. Maar bijna altijd, zegt hij, levert het medicijn extra tijd op. Het enthousiasme dat hij ruim tien jaar geleden op voelde komen, is alleen maar groter geworden.

De Britse farmaceut toont nu grote interesse om het onderzoek voort te zetten. Ook andere fabrikanten hebben zich op de productie van de PARP-remmers gestort. Het optimisme is niet overdreven, zegt Hans Gelderblom, voorzitter van de NVMO, de beroepsvereniging van medisch oncologen. Gelderblom, oncoloog in het Leidse LUMC, spreekt van een 'belooftevol medicijn' met 'bijzondere resultaten'.

Toen Janita Kroes borstkanker kreeg, vroeg ze zich af of ze haar jongste zoon nog naar de kleuterschool zou zien gaan. Nu is hij 14 en zit hij op de middelbare school. Vier jaar geleden sloeg alsnog de paniek toe toen ze opeens uitzaaiingen in haar hersenen had. Oncoloog Schellens overtuigde de chirurg om toch te opereren, en de fabrikant om het middel beschikbaar te blijven stellen, tegen het protocol in. Hij begreep wat er aan de hand was: er waren tumorcellen afgedwaald en in de hersenen terechtgekomen, waar ze door de nieuwe medicijnen niet konden worden vernietigd. Het middel kan immers niet door de bloed-breinbarrière heen, de filter die de hersenen beschermt tegen schadelijke invloeden van buiten.

Na de operaties werd haar hoofd bestraald en dat had een opzienbarend effect: de barrière is zo beschadigd dat de medicijnen daar nu wel doorheen kunnen en ook het laatste gebied in haar lichaam onder controle houden. De pillen blijven nodig. Door het genetische defect in haar cellen kan opnieuw een tumor ontstaan.

Ze is niet bang meer dat de kanker terugkomt. Haar kapsalon, die ze ijlings had gesloten, heeft ze heropend. Van de medicijnen heeft

ze nog altijd geen last. De enige bijwerking trad op na de bestraling van haar hoofd: een kale plek. Ze draagt sindsdien een haarwerk. Maar ach, zegt ze: 'Daar kan ik wel mee leven.'

SCHERPE SELECTIE PATIËNTEN

De nieuwe PARP-remmer is (nu nog) duur, het medicijn kost zo'n 5.000 euro per maand. Vandaar het belang om scherp de patiënten te selecteren die ervoor in aanmerking komen. Als hulpmiddel ontwikkelde de Rotterdamse geneticus Dik van Gent met zijn team een techniek waarmee plakjes tumorweefsel in leven kunnen worden gehouden.

Zo kan hij de tumorcellen analyseren en bekijken hoe ze reageren op het medicijn. Het levert fascinerende beelden op: na een paar dagen blazen de kankercellen zichzelf op, terwijl in het naastgelegen gezonde weefsel de cellen niet verblikken van de medicatie.

Maar als het tumoren betreft met een BRCA-mutatie, dan volstaat toch een dna-test? Niet altijd, zegt Van Gent. 'Bij een mutatie in het BRCA-gen is het zeker raak. Maar er zijn ook tumoren waarvan het BRCA-gen er prima uitziet, maar waar toch het reparatieproces niet goed verloopt. Dan denkt de arts ten onrechte: deze patiënt komt niet in aanmerking.'

De afgelopen tijd heeft Van Gent in het Erasmus MC tumorweefsel bekeken dat chirurgen hem, via de patholoog, aanleverden na een operatie. Allemaal borsttumoren die nog niet eerder waren behandeld.

Van de 130 tumoren bleek 13 procent gevoelig voor het nieuwe medicijn. Met ruim 14 duizend nieuwe gevallen van borstkanker per jaar, gaat dat jaarlijks om tweeduizend vrouwen.

Zeker de helft van die groep heeft een vorm van borstkanker die lastig te bestrijden is met de conventionele behandelingen,

aldus Van Gent. Hij onderzoekt of dezelfde test ook mogelijk is met alleen een biopsie van de tumor. Dat scheelt tijd, en een operatie.

TOELOOP NA OPENHEID

ANGELINA JOLIE

Twee weken geleden beschreef Angelina Jolie in The New York Times dat ze na haar borsten nu ook haar eierstokken preventief heeft laten verwijderen. Jolie is draagster van een gemuteerd BRCA-1 gen. Daarmee liep ze, zo schrijft ze, een risico van 87 procent op borstkanker en van 50 procent op eierstokkanker. Ze verloor haar moeder, oma en tante aan kanker.

De openheid van de Amerikaanse actrice en filmmaker leidde tot een toeloop van vrouwen die zich lieten testen op een mogelijk genetisch defect.

Vrouwen met mutaties in het BRCA-1 of BRCA-2 gen kunnen zich jaarlijks laten screenen op borstkanker om de ziekte vroegtijdig te ontdekken. In Nederland laten 50 tot 100 vrouwen per jaar hun borsten preventief verwijderen. Verwijdering van de eierstokken komt vaker voor omdat screening op eierstokkanker lastig is.

Kunnen vrouwen met een erfelijke mutatie in de toekomst zonder die operaties, nu zich een medicijn aandient dat de gevolgen van het gendefect aanpakt? Is het denkbaar dat zij dat middel preventief gaan slikken, zodat de cellen die dreigen uit te groeien tot een tumor snel worden opgeruimd?

Die mogelijkheid bestaat, zeggen de Rotterdamse genetici Jan Hoeijmakers en Dik van Gent, maar het vergt nog erg veel onderzoek om te achterhalen of het medicijn ook preventief effect heeft, zonder al te ernstige bijwerkingen. Van Gent: 'Ik wil echt voorkomen dat jonge vrouwen met zo'n mutatie gaan denken dat een operatie niet nodig is omdat er toch een middel op de markt is. Het is nog onzeker

of het medicijn goed genoeg is.'