

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/2066/204480>

Please be advised that this information was generated on 2019-07-12 and may be subject to change.

Er is nog veel te doen

AFSCHEIDSCOLLEGE DOOR PROF. DR. IR. J.J.M. (KOOS) VAN DER HOEVEN

afsc
heids-
redo

change perspective

Radboud Universiteit



AFSCHEIDSCOLLEGE

PROF. DR. IR. J. J. M. (KOOS) VAN DER HOEVEN



Koos van der Hoeven studeerde in 1975 af als bioloog aan de Landbouwhogeschool in Wageningen. Hij deed zijn arts-examen in 1981 aan de Vrije Universiteit in Amsterdam en werd in 1986 internist. Als internist-oncoloog werkte hij in het VUMC, Ziekenhuis

Amstelland en het Medisch Centrum Alkmaar. Van 2012 tot 2015 was hij hoofd van de afdeling Medische Oncologie in het LUMC. In 2015 werd hij hoofd Medische Oncologie in het Radboudumc. Van 2016 tot 2018 was hij daar tevens waarnemend afdelingshoofd van de Kinderoncologie en vanaf 2017 mede-voorzitter van het Centrum voor Oncologie. Van der Hoeven is voorzitter geweest van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS) en heeft zich daarbij ingezet om de organisatie van de zorg voor kankerpatiënten in Nederland te verbeteren. Hij heeft altijd gepleit voor een snelle toegankelijkheid voor nieuwe geneesmiddelen tegen kanker voor alle patiënten, onder andere als voorzitter van een werkgroep van KWF Kankerbestrijding die de minister van VWS over dit onderwerp moest adviseren. Daarbij heeft hij niet geschuwd de farmaceutische bedrijven er op te wijzen dat dit voor een redelijke prijs moest. Op 1 november 2018 sprak hij in Nijmegen zijn afscheidsrede uit. Tot 15 mei 2019 bleef hij in het Radboudumc werken om zijn opvolgers als hoofd van de afdeling Medische Oncologie en voorzitter van het Centrum voor Oncologie in te werken.

ER IS NOG VEEL TE DOEN

Er is nog veel te doen

Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Medische Oncologie van de Radboud Universiteit/het Radboudumc op donderdag 1 november 2018

door prof. dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven

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

© Prof. dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, 2018

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.

Mijnheer de rector,

leden van de raad van bestuur van het Radboudumc,
collega's, familieleden, vrienden, patiënten en overige aanwezigen,

Graag heet ik u allen welkom bij mijn afscheidsrede in dit prachtige ziekenhuis en deze mooie universiteit. Vanaf augustus 2015 heb ik hier iedere dag met heel veel plezier gewerkt.

Ik kijk inmiddels terug op 35 jaar oncologie, er is heel veel gebeurd en maar er is nog meer te doen. Bij een afscheidsrede hoort een terugblik, maar zelf heb ik het oog liever op de toekomst gericht. Daarom zal ik kort over het verleden spreken, een paar reflecties geven op de voordrachten die deze middag gehouden zijn en daarna focussen op wat er nog te doen is.

Het is bijna niet voorstelbaar hoe ingrijpend de geneeskunde tussen 1981 - ik ging toen Geneeskunde studeren - en nu, veranderd is. Aan het begin van mijn opleiding tot arts bestond mijn instrumentarium uit geduldig luisteren, mijn vingers om te kloppen, een stethoscoop en een centraal veneuze boog. Eindeloos heb ik onder begeleiding of het wakend oog van een opleider aan het bed van een patiënt gestaan om met een timmermansoog de centraal veneuze druk met deze boog te bepalen en daarmee iets te zeggen over de pompfunctie van het hart van de patiënt. Tegenwoordig weten we beter.

In 1981 stond beeldvorming in de kinderschoenen, een dikkedarmfoto werd met grote hoeveelheden bariumpap gemaakt en het was eigenlijk een wonder dat met dergelijk onderzoek ook nog diagnoses gesteld konden worden. Veel patiënten werden ter voorbereiding van dit onderzoek een aantal dagen in het ziekenhuis opgenomen, dat droeg ook wel bij aan de hoge gemiddelde opnameduur van die tijd. De echografie was net ontwikkeld, maar met de toenmalige apparaten waren radiologen soms uren bezig om zich een beeld van inwendige organen te vormen. Puncties en biopsieën werden gedaan zonder hulp van een echo of CT-scan. Leverbiopsieën deed je, nadat je eerst zo zorgvuldig mogelijk met percuteren de contouren van verschillende organen had proberen te vinden. Doodeng vond ik dat en je stond met zweet in de handschoenen dit werk te doen. Als er weefsel naar pathologen werd gestuurd, hadden deze niet de mogelijkheid om met moderne hulpmiddelen uit de moleculaire diagnostiek tot een diagnose te komen. Endoscopieën waren wel in ontwikkeling, maar nog maar weinig gebruikt.

Bij gebrek aan diagnostische hulpmiddelen, speelde de anamnese wel een belangrijkere rol, er werd aandachtig naar patiënten geluisterd en internisten waren vaardig in het uitvoeren van lichamelijk onderzoek.

Er is dus nogal wat veranderd, beeldvorming is veel beter geworden, echografie is zeer verfijnd geworden en is niet alleen meer in handen van radiologen. De CT-scan en later MRI-scan deden hun intrede en de PET-scan bood mogelijkheden om iets over de functie van organen en ander weefsel duidelijk te maken.

De keerzijde van verfijnde diagnostiek is dat er soms allerlei kleine bijvangst is, waarvan we de betekenis niet kennen. Dat kan vaak weer aanleiding geven tot veel extra onderzoek met soms een diagnose, maar niet zelden ook alleen maar complicaties. Voorbeelden hiervan zijn afwijkingen in de schildklier die op een PET-scan bij toeval worden gezien. Deze zijn vaak goedaardig, maar in 1/3 van de gevallen blijkt het dan toch om schildklierkanker te gaan. Echter, deze tumoren hebben een goede kans om tijdens het leven van patiënten verder niet tot klachten te leiden.

Tissue is nog steeds de issue, de patholoog moet oncologen op het goede pad helpen. Maar vooral daar ook is er veel veranderd. Vroeger speelde ervaring een grote rol, nu wordt er meestal direct bij het binnenkomen van het weefsel een panel kleuringen aangevraagd, waardoor de uiteindelijke conclusie van de patholoog beter wordt.

ER IS NOG VEEL TE DOEN

De goede resultaten van de behandeling van kanker worden graag genoemd, maar de harde cijfers mogen niet uit het oog verloren worden. Volgens de Nederlands Kankerregistratie overleden er in 2016 nog 45.613 mensen aan de gevolgen van kanker, en lang niet iedereen is ouder dan 65. Zeker 30 procent van deze kankersoorten heeft een sterke relatie met roken en is dus te voorkomen. Uit de Voorjaarsnota van het ministerie van Financiën van 28 mei 2018 blijkt dat de verwachte opbrengst aan accijnsbelasting over tabak in 2018 ruim 2,5 miljard euro is. Dat staat in schril contrast tot de 8 miljoen euro die in de begroting van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) was opgenomen om het roken te ontmoedigen. Recent kondigde de staatsecretaris van VWS een straffe campagne ter ontmoediging van het roken aan. Ik sluit me daar graag bij aan, maar voel wel veel voor het Rotterdamse ‘Geen woorden maar daden’, of ‘eerst zien, dan geloven’.

MELANOOM ALS MODEL

Het melanoom is een kwaadaardige ziekte van de huid die model kan staan voor veel ontwikkelingen op het gebied van de oncologie, zowel wat betreft preventie, innovatieve behandelingen, kosten van zorg en dilemma's. Daarom neem ik het melanoom als voorbeeld voor de huidige kankertherapie.

Jaarlijks wordt er op dit moment volgens de Nederlandse Kanker Registratie bij bijna 7000 mensen in Nederland de diagnose melanoom gesteld, dat was in 1990 nog 1500. De stijging heeft nadrukkelijk te maken met blootstelling aan veel zonlicht. Bij tijdig ontdekken is een operatie meestal afdoende. Een melanoom is niet altijd gemakkelijk te herkennen omdat deze op het eerste gezicht veel op een gewone moedervlek kan lijken. Als er iets met een moedervlek verandert, is er vaak aanleiding tot nadere diagnostiek. Dermatologen kunnen dit met aanvullende technieken gemakkelijk herkennen, maar toch moeten patiënten hiervoor via hun huisarts verwezen worden. Dit leidt niet zelden tot een *delay*, onnodig tijdverlies. Ik pleit er daarom voor dat patiënten in Neder-

land zich zonder verwijzing door de huisarts rechtstreeks bij een dermatoloog kunnen melden om te laten beoordelen of ze een melanoom of een onschuldige moedervlek hebben.

Als er sprake is van een melanoom, dan moet deze ruim worden weggesneden en is de kans daarmee meestal af. Naarmate een melanoom dikker is, neemt de kans op het later krijgen van uitzaaiingen toe. Bij een dikte van meer dan 0.7 mm wordt geadviseerd ook een onderzoek naar de aangrenzende lymfklieren te doen. Dat gebeurt door middel van de schildwachtklierprocedure. Rondom de plaats van de oorspronkelijke tumor wordt een radioactieve vloeistof en een kleurstof gespoten. Deze worden afgevoerd naar de dichtstbijzijnde lymfklieren. Als het melanoom in de arm lag, is dit de oksel, als het de benen betreft, de lies, als het melanoom op de romp gelegen was kan het naar beide oksels en de lies gaan. De eerste lymfklier, de schildwachtklier, wordt opgezocht en als deze tumorcellen blijkt te bevatten, geeft dat informatie over de prognose. Uitzaaiingen in de regionale lymfklieren geven een kans van ongeveer 50 procent op het later ook krijgen van uitzaaiingen op afstand. Tot nu toe was een positieve lymfklier niet van invloed op het daarna uit te voeren beleid. Het weghalen van alle andere lymfklieren in de lies of oksel, had geen invloed op de levensverwachting, maar daarover later meer.

Tot 2012 was er tegen uitzaaiingen van een melanoom maar weinig te doen. Het kwam voor bij patiënten in alle leeftijdscategorieën, chemotherapie had niet of nauwelijks invloed op het ziektebeloop en patiënten gingen zonder uitzondering dood aan deze ziekte.

Daar kwam in 2012 verandering in door de introductie van immunotherapie en *targeted therapy* bij deze ziekte. Voor *targeted therapy* is een BRAF-mutatie het doelwit. De mutatie komt bij ongeveer de helft van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom voor. BRAF-remmers hebben invloed op deze mutatie en kunnen op een dramatische wijze de groei van tumorcellen remmen. Dit is helaas maar van korte duur, gemiddeld zeven maanden. Als een BRAF-remmer gecombineerd wordt met een MEK-remmer, gaat de gemiddelde gunstige reactie omhoog naar meer dan een jaar, met uitschieters naar wel dertig maanden. Helaas treedt er in alle gevallen op een gegeven moment weer groei van kanker op.

Zoals gezegd werd in 2012 ook immunotherapie voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom geïntroduceerd, eerst met ipilimumab. Dit middel zorgt ervoor dat het eigen lichaam gestimuleerd wordt om het afweersysteem actief in te zetten tegen de melanoomcellen. Ipilimumab bleek effectief in 20 procent van de gevallen, maar gaf veel bijwerkingen, in 50 procent van de gevallen, waarvan 20 procent ernstig en in 3 procent van de gevallen met een dodelijke afloop. Maar het mooie was dat bij 15-20 procent van de met ipilimumab behandelde patiënten het melanoom verdween en tot nu toe niet meer terugkwam. Misschien zijn deze mensen wel genezen.

Na de ipilimumab kwamen er ook andere zogenaamde checkpoint inhibitors, de anti PD1-middelen, nivolumab en pembrolizumab. Deze medicijnen geven minder bijwerkingen en zijn in sommige gevallen zelfs effectiever dan ipilimumab. De neiging bestaat dan om de medicijnen te combineren en in sommige gevallen heeft dat inderdaad een hoger effect, maar wel ten koste van meer bijwerkingen.

Volgens het registratielabel moet aan patiënten deze behandeling bij een gunstige reactie twee jaar worden doorgegeven. Inmiddels weten we dat het waarschijnlijk mogelijk is om hetzelfde effect met een kortere behandelduur te krijgen.

MOETEN WE HET WEL DOEN?

In 2012 was de angst van patiënten en dokters dat de minister van VWS zou beslissen dat de medicijnen tegen het gemetastaseerde melanoom niet in het verzekerde pakket zouden worden opgenomen omdat ze te duur waren. Als voorzitter van de NVMO, de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, heb ik toen intensief overleg gehad met de toenmalige minister van VWS, Edith Schippers, om deze innovatieve ontwikkelingen toch in het verzekerde pakket te krijgen. Deze contacten liepen via de toenmalige directeur-generaal van het ministerie en huidige voorzitter van de raad van bestuur van het Radboudumc, Leon van Halder. De minister besloot de medicijnen in het verzekerde pakket op te nemen onder twee strikte voorwaarden: de behandelingen van patiënten met een gemetastaseerd melanoom zouden worden gecentraliseerd in een beperkt aantal ziekenhuizen. Er werden 14 melanoomcentra aangewezen. Daarnaast zouden de gegevens van alle patiënten met een gemetastaseerd melanoom in een register moeten worden bijgehouden. Daarmee zou inzicht kunnen worden verkregen in de vraag of in een gewone Nederlandse populatie de effecten van deze behandeling net zo goed zouden zijn als in een uitgeselecteerde patiëntenpopulatie die aan de registratiestudie meedeed.

Hiervoor werd de Dutch Melanoma Treatment Registry, de DMTR opgericht. Vanaf het begin ben ik er voorzitter van geweest. De NVMO was opdrachtgever, het register werd vormgegeven en gevuld via de DICA, de Dutch Institute of Clinical Auditing. Dit instituut heeft inmiddels meer dan twintig kwaliteitsregisters onder zijn hoede, het merendeel chirurgisch. De DMTR was het eerste register waarin de medicamenteuze behandeling van kanker het belangrijkste onderwerp was.

Het register heeft veel informatie opgeleverd. De nieuwe medicijnen zijn snel bij alle daarvoor in aanmerking komende patiënten terechtgekomen, ziekenhuizen hebben hun resultaten met elkaar kunnen vergelijken en dit draagt ertoe bij dat ze het nog beter kunnen gaan doen. Het register laat mooi zien dat door de inzet van de nieuwe middelen tegen het melanoom de tweejaarsoverleving na vaststelling van uitzaaiingen de afgelopen jaren gestegen is van 20 naar 45 procent, een spectaculaire stijging.

KAN HET VOOR DE PATIËNTEN EENVOUDIGER?

De eerste vraag die bij artsen en verpleegkundigen opkomt als een patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen luidt: wat is de VOD, voorlopige ontslagdatum? We proberen patiënten zoveel als mogelijk thuis te laten zijn. Dat geldt ook als er een chronische behandeling wordt gegeven en dat is ook het geval bij immunotherapie. Als een patiënt hier goed op reageert, zal de behandeling een tot twee jaar worden gecontinueerd. In het Radboudumc hebben we gekeken of de infusen voor immunotherapie ook thuis gegeven kunnen worden. Absolute voorwaarde hiervoor is dat het veilig moet zijn. Als een patiënt de eerste drie maanden van de therapie geen acute bijwerkingen heeft gehad van het infuus, zal dat vrijwel zeker bij nakomende behandelingen ook niet meer gebeuren. Vanaf december 2017 geven we aan deze patiënten hun infuus thuis, eerst alleen bij patiënten met een melanoom. Toen dit goed bleek te gaan, volgden ook patiënten met niercelkanker en blaaskanker. We gaan ervan uit dat in de nabije toekomst dit ook voor patiënten met longkanker mogelijk moet zijn. Patiënten zijn extreem tevreden over deze benadering en het kwam het ziekenhuis ook goed uit. Immers, de immunotherapie was een nieuwe behandeling en kwam bij de behandelingen die al eerder gegeven werden. Er moest dus ook ruimte gecreëerd worden om dit mogelijk te maken. De komende tijd zullen we goed kijken of het aantal thuisbehandelingen kan worden uitgebreid. Veiligheid blijft hierbij echter voorop staan.

ADJUVANTE BEHANDELING VOOR MELANOOM

Als een behandeling bij een gemetastaseerde ziekte effectief is, wordt er altijd nagedacht of er een mogelijkheid bestaat om deze medicijnen ook in te zetten bij een groep patiënten die een hoge kans heeft op het krijgen van uitzaaiingen. Voor patiënten die lymfklieruitzaaiingen van een melanoom hebben, zou dit het geval kunnen zijn. Na een lokale chirurgische behandeling, eventueel aangevuld met radiotherapie, hebben zij een kans van ongeveer 50 procent op het later krijgen van uitzaaiingen elders in het lichaam, zoals eerder gememoreerd tot 2012 een dodelijke ziekte.

Een aanvullende, adjuvante behandeling met zowel ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab liet zien dat de kans op terugkeer van het melanoom van ongeveer 50 naar 35 procent kan worden teruggebracht. Dat geldt ook voor een behandeling met de combinatie van dabrafenib en trametinib in het geval de tumor een BRAF-mutatie had.

Maar, leidt deze adjuvante behandeling nu ook tot een betere overleving? Bij 50 procent van de patiënten zou de ziekte helemaal niet zijn teruggekomen. Zij zouden in dit geval een potentieel toxische en in ieder geval dure behandeling geheel voor niets hebben gehad.

Voor de 35 procent van de patiënten bij wie de ziekte ondanks de adjuvante therapie toch terugkomt, is de behandeling eigenlijk ook voor niets geweest. De kans dat zij, bij terugkeer van de ziekte, opnieuw op targeted therapy of immuuntherapie zullen reageren is onzeker.

En hoe zit het met de 15 procent van de patiënten bij wie de ziekte zonder adjuvante therapie wel zou zijn teruggekomen en met adjuvante therapie niet? Kunnen we ze identificeren? Dat zou het gemakkelijkst zijn, aan alle andere patiënten zouden we deze kostbare behandeling niet geven. Maar: hebben zij echt baat bij deze vroege behandeling? Het zou ook kunnen dat het juist deze groep is die bij behandeling met immunotherapie op het moment dat de ziekte ook elders in het lichaam opduikt, genezen zou kunnen worden. Kortom, we weten het nog niet, er is nog veel te doen.

In het Radboudumc doet het Tumor Immunologie Laboratorium onder leiding van professor Figdor en professor De Vries in samenwerking met de afdeling Medische Oncologie en het Isala Ziekenhuis in Zwolle een onderzoek om te kijken of dendritische celvaccinatie hetzelfde kan bereiken in de adjuvante setting als de bovengenoemde medicijnen, maar waarschijnlijk met minder bijwerkingen. Als adjuvante therapie in het verzekerde basispakket wordt opgenomen, zal deze prestigieuze studie helaas waarschijnlijk vroegtijdig moeten worden afgebroken. Immers, het is niet meer te verdedigen om in een studie aan 1 op de 3 patiënten een placebo toe te dienen als er ook een werkzaam middel beschikbaar is.

Ik pleit er sterk voor om de adjuvantia immuuntherapie en targeted therapie nu wel in het verzekerde pakket op te nemen, maar voorwaardelijk. De voorwaarden zouden moeten zijn dat de gegevens van al deze patiënten ook worden opgenomen in het landelijke register, de DMTR zodat we er nog meer van kunnen leren. En als belangrijke voorwaarde, dat op het moment de overlevingscijfers er zijn en geen voordeel laten zien, de behandeling en de vergoeding daarvan gestopt wordt. Ik begrijp dat ik hiermee op dit moment inga tegen het advies van de NVMO waar ik lang voorzitter van was, maar ik doe dit uit loyaliteit aan de patiënten.

DE MAMMAPRINT EN ADJUVANTE BEHANDELING BIJ BORSTKANKER

Graag zou ik u vanmiddag nog meenemen in een beschouwing over wat er in 30 jaar allemaal veranderd is bij de behandeling van borstkanker. Maar dat zou op dit moment te veel van u vragen. Misschien mag ik daar nog een keer over spreken als het Academisch Borstkanker Centrum Nijmegen, een gezamenlijk project van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis en het Radboudumc in 2019 echt van start gaat. Toch maak ik graag van de gelegenheid gebruik om nog iets te zeggen over het gebruik van de Mammaprint bij borstkanker. Het Zorginstituut Nederland (ZINL) heeft recent besloten deze test niet in het verzekerde basispakket op te nemen. In mijn ogen is dit besluit een dwaling. De Mammaprint is een genetische test die het risico op terugkeer van borstkanker na primaire behandeling voorspelt. Als een patiënt borstkanker heeft wordt traditioneel op basis van de grootte van de tumor, de agressiviteit oftewel de differentiatiegraad en het aantal ook door tumor aangedane okselklieren, berekend hoe groot de kans op terugkeer van borstkanker is. Het meest hiervoor gebruikte programma was Adjuvant online. Daarmee kon ook berekend worden wat in grote groepen patiënten de

invloed van chemotherapie en hormonale therapie is om deze kans te verkleinen. Oncologen hebben in het verleden met elkaar afgesproken dat als de kans op terugkeer van borstkanker in absolute zin met 4-5 procent of meer verkleind kan worden, chemotherapie geadviseerd moet worden ervan uitgaande dat een patiënt in staat is deze behandeling te ondergaan. Iedereen weet echter dat chemotherapie niet vrij van bijwerkingen is, en dat er ook op lange termijn soms nadelige effecten aan verbonden zijn. De Mammaprint is een test die al vanaf 2004 in gebruik is. Op basis van het aan- of uitstaan van een set van 70 genen, geeft de Mammaprint als uitslag een relatief hoog of laag risico op terugkeer van borstkanker. Een laag risico is minder dan 5 procent. De test zegt dus iets over de prognose, gebaseerd op eigen tumormateriaal, dus op de intrinsieke eigenschappen. Als borstkanker niet terugkeert, heeft het geven van chemotherapie geen zin. Maar zou bij de 5 procent van de patiënten bij wie ondanks deze gunstige uitslag van de Mammaprint de kanker toch terugkomt, chemotherapie dit hebben kunnen voorkomen? De Mindactstudie - in 2016 gepubliceerd - heeft dit onderzocht bij totaal 6693 patiënten van wie er 23 procent (totaal 1550) volgens Adjuvant online een hoog risico en volgens de Mammaprint een laag risico op terugkeer van borstkanker had. Van hen kreeg de helft chemotherapie en de andere helft niet. In de met chemotherapie behandelde groep was na 5 jaar 95,9 procent van de patiënten vrij van borstkanker, in de groep die geen chemotherapie gehad had 94,7 procent, statisch niet significant. Op basis hiervan willen oncologen de Mammaprint gebruiken om samen met patiënten te beslissen of het wel of niet zinvol is om na een operatie voor borstkanker ook chemotherapie te gebruiken. Het gaat daarbij om ongeveer 2000 van de 14.000 vrouwen met borstkanker per jaar. Het gaat ook om gebruik van een test die al jaren onder de beroepsgroep hoort bij de 'huidige stand van wetenschap en praktijk'. Het is voor mij onbegrijpelijk dat Zorginstituut Nederland deze test nu uit het basispakket haalt met als motivatie dat door invoering van de test honderden patiënten ten onrechte geen chemotherapie krijgen en daardoor aan borstkanker overlijden

PERSOONSGERICHTE ZORG

Immunotherapie thuis is een vorm van persoonsgerichte zorg. Ik wil graag nog een ander voorbeeld hiervan toelichten, namelijk de AYA-zorg, zorg voor jonge patiënten met kanker, in de leeftijd van 18 tot ongeveer 35 jaar.

Het Radboudumc heeft zich al jaren hiervoor ingezet. AYA's hebben niet alleen een moeilijke ziekte om te overwinnen, maar hun hele leven staat op zijn kop. De behandelingen kunnen aanleiding geven tot onvruchtbaarheid, maar er zijn gelukkig mogelijkheden om vruchtbaarheid te behouden. Bij jongens is dat het gemakkelijkst door middel van semenpreservatie. Bij meisjes is dat veel gecompliceerder, maar ook voor hen zijn er oplossingen in de vorm van eicelpreservatie of embryopreservatie en tegenwoordig wordt in sommige gevallen ook een stukje eierstok ingevroren om later weer te gebruiken. Ondanks het feit dat deze technische mogelijkheden voorhanden zijn, blijkt de helft van de patiënten geen counseling hiervoor te krijgen voorafgaande aan de behan-

deling tegen kanker. Meestal zijn er op het moment van de diagnose kanker bij jonge mensen wel andere zorgen dan het nageslacht. Veel jongeren moeten hun scholing en carrièreplanning onderbreken, opgebouwde contacten gaan niet zelden verloren, de psychische nood kan groot zijn en daar moet gespecialiseerde aandacht aan besteed worden. In het Radboudumc is er wekelijks een Multi Disciplinair Overleg waarbij met een divers samengesteld team gekeken wordt hoe bij individuele patiënten deze problemen het best kunnen worden opgelost. Als de behandeling klaar is, en de patiënt hopelijk genezen is, zijn de problemen nog niet voorbij. Onvruchtbaarheid kan een laat gevolg van de behandeling zijn, maar er zijn nog veel meer potentiële complicaties op lange termijn, zoals blijvende vermoeidheid, hart- en vaatziekten, osteoporose *etcetera*. Het Radboudumc heeft voor kinderen die wegens kanker behandeld zijn de zogenaamde LATER-poli. Kinderen komen daar voor het eerst als ze vijf jaar vrij zijn van kanker. Er wordt geïnventariseerd welke late gevolgen ze van hun behandeling zouden kunnen krijgen en daar wordt dan een uitgebreid screeningsprogramma op individuele basis voor ingezet. Dit programma is ook reeds beschikbaar voor patiënten die wegens een hematologische maligniteit een hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie hebben ondergaan. Maar vanaf 2019 willen we dit programma ook aanbieden aan alle AYA's.

Genezen van kanker, maar maatschappelijke carrière ten einde. Helaas een situatie die we nogal eens tegenkomen en waarbij patiënten geen instanties kunnen vinden die hen daarbij adequaat helpen. In het AYA MDO-team zit een gespecialiseerd arbeidsdeskundige die patiënten op een uitstekende manier verder op het juiste pad kan krijgen. Adequate financiering om dat aan veel patiënten aan te bieden, ontbreekt echter. Sinds 2016 is er een landelijke AYA-stichting waarvan ik voorzitter mocht zijn. AYA-Nederland wil een infrastructuur opzetten met kenniscentra in de universitaire ziekenhuizen, die goede banden onderhoudt met de omliggende ziekenhuizen. Daarmee kan een systeem ontstaan waarbij alle jongvolwassenen gebruik kunnen maken van deze gespecialiseerde zorg. Op papier lijkt dit gemakkelijk, maar ook hier is de praktijk weerbarstig. Het alleen ter beschikking stellen van een AYA-lounge is niet voldoende om deze zorg te borgen. Er moeten medewerkers vrijgemaakt worden om tijd en aandacht aan deze groep patiënten te geven. Zorgverzekeraars besteden hier bij de zogenaamde contractonderhandelingen aandacht aan, maar dit leidt er niet altijd toe dat deze zorg dan ook echt beschikbaar komt. Ik doe hierbij een dringend beroep op de umc's om een aantal medewerkers *dedicated* vrij te stellen om deze taak te vervullen.

BEGROTINGSISSUES EN DE TOEGANKELIJKHEID VOOR DE ONCOLOGISCHE ZORG

In mijn gehele loopbaan ben ik aangelopen tegen grenzen aan de groei, maar heb altijd geprobeerd om patiënten van nieuwe ontwikkelingen te laten profiteren. Meer patiënten betekent meer kosten voor behandelingen. Het aantal behandelingen per patiënt is de afgelopen jaren enorm gestegen. Eerder noemde ik in dit verband al de

behandeling bij het gemetastaseerde melanoom. Maar voor bijvoorbeeld longkanker, nierkanker en prostaatkanker, is het aantal beschikbare therapieën ook enorm toegenomen. Belangrijke kostenfactor hierbij zijn de medicijnen.

In 2015 was ik voorzitter van een commissie van KWF Kankerbestrijding die voor de minister van VWS een rapport schreef over de belemmeringen bij de inzet van de nieuwe geneesmiddelen tegen kanker onder de titel: 'Effectieve nieuwe middelen tegen kanker, maar het financieringssysteem kraakt'. De unanieme conclusie van de leden van deze commissie was dat er blijdschap was over veel nieuwe middelen tegen kanker, maar dat deze geneesmiddelen zonder uitzondering te duur waren. Er werd een dringend beroep op farmaceutische bedrijven gedaan om meer transparantie te geven over waarom deze medicijnen nu zo duur moesten zijn. Het gevoel bestond dat de vraagprijs voor het medicijn geen afgeleide was van ontwikkelingskosten, productiekosten, onderhoud en marketing, aangevuld met een gezonde marge, maar meer berekend was op de uiterste prijs die mensen bereid zouden zijn ervoor te betalen.

Het KWF-rapport bevatte ook een oproep aan artsen en ziekenhuizen: 'maak duidelijk welke keuzes je in de zorg gemaakt hebt en volg de richtlijnen die de beroepsverenigingen gemaakt hebben. Als er in het ziekenhuis geen budgettaire ruimte is om bepaalde behandelingen te doen, moet dit heel duidelijk aan patiënten kenbaar gemaakt worden. In grote lijnen hebben de ziekenhuizen en oncologen hier wel gehoor aan gegeven. Daarnaast was er ook voor de overheid een aantal concrete aanbevelingen waaronder de volgende: maak een apart budget vrij voor de dure geneesmiddelen tegen kanker en vergoed hieruit de medicijnen die op juiste indicatie worden voorgeschreven. Artsen en ziekenhuizen hoeven dan niet eindeloos te onderhandelen met verzekeraars of ze de geïndiceerde behandelingen wel vergoed zullen krijgen.'

Wat is er sinds 2015 gebeurd? De voorspelling dat de jaarlijkse uitgaven aan dure geneesmiddelen tegen kanker fors zouden stijgen is uitgekomen. In 2017 was dit bedrag gestegen naar meer dan een miljard euro en ook voor 2019 zal de budgetimpact aanzienlijk zijn. Immunotherapie wordt thans voorgeschreven bij patiënten met afstandsmetastasen van een melanoom, longkanker, nierkanker, blaaskanker, hoofd/hals tumoren, Merkelcelcarcinoom en bij sommige vormen van lymfklierkanker. In september werd immunotherapie met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie geregistreerd voor de primaire behandeling van patiënten met een gemetastaseerd longcarcinoom. Adjuvante immunotherapie bij melanoom heb ik al belicht en zal ook wel snel geïntroduceerd worden.

De Vereniging voor Innovatieve Geneesmiddelen heeft recent aangekondigd op korte termijn over het geneesmiddelenbeleid een convenant met het ministerie te sluiten. De directeur, Gerard Schouw, heeft me verzekerd dat hierin afspraken zullen worden ge-

maakt over snelle toegang voor nieuwe geneesmiddelen, duurzame betaalbaarheid hiervan, versterking van klinisch onderzoek in Nederland, een gedragscode voor farmaceutische bedrijven met als doel excessen zoals recent bij het middel ursodesoxycholzuur te voorkomen en stimulering van uitkomstenonderzoek en predictieve diagnostiek.

Het aparte budget voor dure geneesmiddelen is er dus niet gekomen, maar de minister heeft wel maatregelen genomen om aan de prijs iets te doen. Het ministerie onderhandelt met andere Europese landen over verlaging van de prijzen. Het belangrijkste instrument dat de minister heeft ingezet is de zogenaamde sluis. Voor nieuw geregistreerde medicijnen waarvan de budgetimpact jaarlijks meer dan 40 miljoen euro is, of waarvan bij een behandelingsprijs van een individuele patiënt de kosten hoger dan 50.000 euro per jaar zijn met een totale budgetimpact van meer dan 10 miljoen euro, zet het ministerie deze middelen in een 'sluis. In de sluisperiode voert het ministerie met het farmaceutische bedrijf middels het zogenaamde financiële arrangementenbureau onderhandelingen over een prijs die het ministerie acceptabel acht. Het Zorginstituut adviseert de minister hierbij en hoewel hierover nooit een officiële beslissing genomen is, hanteert het Zorginstituut hierbij als afkappunt een prijs van 80.000 euro per *Qaly*. De uiteindelijke uitkomsten van het prijsarrangement zijn geheim, slechts een handjevol mensen weet het en ik zit niet in dit handje. Waarschijnlijk lopen de bedongen kortingen op bij hogere omzet. De farmaceutische bedrijven moeten de afgesproken korting aan het ministerie terugbetalen, het ministerie geeft dit bedrag weer aan de verzekeraars, die het op hun beurt weer kunnen terugbetalen aan de ziekenhuizen. De prijs die de ziekenhuizen voor hun medicijnen moeten betalen, is nauwelijks door deze sluis beïnvloed. Het ministerie heeft aangegeven door de onderhandelingen 130 miljoen euro op jaarbasis bespaard te hebben. Voor ziekenhuizen is dit niet te controleren. Aan de eisen van transparantie voldoet dit in ieder geval niet. Sceptici zeggen zelfs dat farmaceuten hun vraagprijs vooraf al wat hoger leggen, zodat er tijdens het onderhandelingstraject in de sluis nog iets af kan om tot de gewenste prijs te komen. De sluis levert dus weliswaar soms korting op, maar de onzekere periode wordt voor veel patiënten hierdoor wel verlengd. Het eerdergenoemde aparte budget dure geneesmiddelen zou hierbij vanuit dat perspectief veel gemakkelijker zijn. Als het medicijn voor de juiste indicatie gegeven wordt, krijgt het ziekenhuis het vergoed en het ministerie kan in alle rust zijn onderhandelingen doen en de verkregen kortingen bij zich houden. Wellicht toch nog een keer een overweging waard.

MEDICIJNEN VOOR NIET-GEREGISTREERDE INDICATIES

Veel vormen van kanker behoren tot de zeldzame ziekten, minder dan zes nieuwe gevallen per 100.000. De nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van kanker gaan nogal eens aan deze patiënten voorbij, met uitzondering in dit geval van Merkelcelcarcinoom waarvoor wel immunotherapie, avelumab, beschikbaar is. Omdat de aantallen klein

zijn, is het voor farmaceutische bedrijven vaak niet aantrekkelijk om registratiestudies te doen. Toch weten internist-oncologen uit casuïstische mededelingen op congressen en rapportages over kleine aantallen patiënten dat voor andere indicaties geregistreerde middelen, soms ook effectief kunnen zijn bij patiënten met zeldzame vormen van kanker. Alweer bijna tien jaar geleden is de NVMO begonnen met het periodiek opstellen van een zogenaamde consensustekst. Hierin wordt voor alle beschikbare medicijnen aangegeven voor welke indicaties ze eventueel bedoeld zouden kunnen zijn, ongeacht of ze voor die indicatie wel of niet geregistreerd zijn. De lijst werd in eerste instantie samengesteld door drie hoogleraren Medische Oncologie, in eerste instantie prof. Sjoerd Rodenhuis, prof. Liesbeth de Vries en prof. Jaap Verwij. De lijst werd door het bestuur van de NVMO op haar website geplaatst. Met deze lijst gaf de NVMO invulling aan wat volgens haar volgens de 'laatste stand van wetenschap en praktijk' aan patiënten gegeven zou moeten kunnen worden. Officieel is het overigens zo dat de 'stand der wetenschap en praktijk' volgens de zorgverzekeringswet door het Zorginstituut Nederland bepaald wordt. Over de consensustekst is met de overheid en verzekeraars veel overleg geweest en dit heeft ertoe geleid dat een belangrijk deel van deze niet geregistreerde indicaties nu een *add-on* heeft gekregen en daarmee vergoed kan worden.

Dan blijven er altijd nog enkele 'witte raven'. Zo zag ik kortgeleden een 55-jarige man, altijd gezond geweest, die in enkele weken tijd een zwelling in de hals kreeg en klachten van kortademigheid, zo ernstig dat hij daarvoor continu zuurstoftoediening nodig had. De diagnose luidde anaplastisch schildkliercarcinoom met uitgebreide lymfkliermetastasen en metastasen in longen en pleura. Eigenlijk is hier geen goede therapie voor beschikbaar, maar op de wel beschikbare middelen reageerde hij niet. Moleculaire diagnostiek van het tumorweefsel liet zien dat er in de tumorcellen een BRAF-mutatie aanwezig was. Bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom betekent dit dat er een heel grote kans is, dat een patiënt op een BRAF-remmer reageert, maar voor een anaplastisch schildkliercarcinoom is dit middel niet geregistreerd. Een verzoek aan Roche, de producent van vemurafenib, om het middel voor deze patiënt gratis ter beschikking te stellen werd gehonoreerd, en binnen vier weken na de start van de behandeling zat patiënt weer op de fiets en kwam op de motor voor een polikliniekbezoek. Het loont dus soms om verder te zoeken en volhardendheid hierin kan voor patiënten toch tot veel resultaten leiden.

NETWERKEN

De afgelopen jaren ben ik in het Radboudumc samen met professor Mulders voorzitter geweest van het Centrum voor Oncologie. Belangrijke opdracht was het optimaliseren van de multidisciplinaire zorg voor patiënten met kanker. Daarbij moet er een goede afstemming zijn met de omliggende ziekenhuizen. En daarnaast moet het wetenschappelijk onderzoek zo goed mogelijk aansluiten bij de patiëntenzorg en van de daarbij ver-

kregen data maximaal gebruikmaken. Het Radboudumc moet zelf hoogcomplexere laag-volume zorg bieden en innovaties tot rijping brengen. Maar als patiëntenzorg op een even goede manier veilig door omliggende ziekenhuizen geleverd kan worden, moet dit in goede afstemming gerealiseerd worden. Het afgelopen jaar heeft het Radboudumc een intensief traject van 'keuzes maken' doorlopen, waarbij de oncologie misschien wel het scherpst belicht is. Hieruit komen voorstellen naar voren, die de komende maanden ook nadrukkelijk met de omliggende ziekenhuizen besproken gaan worden. Voorbeelden hiervan zijn het Longkanker Netwerk, waarin het Radboudumc een belangrijke rol speelt bij met name de primaire diagnostiek en waarbij gezamenlijk een behandelvoorstel voor patiënten gemaakt wordt, dat in verschillende ziekenhuizen kan worden uitgevoerd. Op het gebied van borstkanker is de start van het Academisch Borstkankercentrum Nijmegen (ABCN) nu echt in zicht. Op een nieuw in te richten locatie bij het CWZ zullen Radboudumc en CWZ gezamenlijk het grootste deel van de borstkankerczorg gaan doen, wel in nauwe samenwerking met de andere partners uit het borstkanekernetwerk: het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Bernhoven, Maasziekenhuis en Rijnstate. Dr. Haiko Bloemendal, de huidige voorzitter van de NVMO zal in 2019 aantreden als voorzitter van het Centrum voor Oncologie en zich daar fulltime op gaan toeleggen.

ER IS NOG VEEL TE DOEN

Het is in drie kwartier onmogelijk te vertellen wat er allemaal nog gedaan moet worden, maar er is nog veel te doen. Van de gelegenheid wil ik gebruikmaken om mijn waardering voor de verpleegkundigen uit te spreken. In de oncologie hebben we slimme onderzoekers en goede en empathische artsen nodig. Maar zonder goed opgeleide en gemotiveerde verpleegkundigen kunnen we ons werk niet goed doen. Op dit moment dreigen er allerlei wachtlijsten te ontstaan doordat er op Ok's, Ic's en ook op verpleegafdelingen te weinig verpleegkundigen aanwezig zijn. Zij zijn onmisbaar, doen hun werk met veel overgave, maar het is belangrijk dat zij daar ook op een adequate manier voor gehonoreerd worden. Ik weet dat er inspanningen gedaan worden om dit te verbeteren, maar dit moet niet eenmalig, maar continu op de radar te zien zijn.

TOT SLOT

Het is onmogelijk om iedereen te bedanken voor hun bijdrage aan mijn medische loopbaan, die ik altijd met veel plezier en enthousiasme heb kunnen uitoefenen. Ik doe dat liever persoonlijk de komende jaren als ik daar wat meer tijd voor heb. Daarom bedank ik bij dezen iedereen, maar in het bijzonder alle patiënten die mij altijd hun vertrouwen hebben gegeven. Voor twee mensen maak ik echter graag een uitzondering: mijn zoon Christiaan en mijn vrouw Anna Bertha. Zij hebben mij altijd maximaal gestimuleerd om dit mooie werk te doen. Met Anna Bertha ben ik al vanaf 1967 samen. Daar heb ik nog geen dag spijt van gehad. Rekent u maar eens na hoeveel Qaly's dit zijn.

Ik heb gezegd