

# Hoop aan de horizon

Naar een nieuwe  
behandeling voor  
borstkanker



# DDResponse

Het samenwerkingsproject DDResponse (2011-2015) is een consortium dat wordt gefinancierd door het zevende Kaderprogramma van de Europese Commissie. Het brengt wetenschappelijke, medische en farmaceutische deskundigheid bijeen uit Nederland, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk. Het doel is significante vorderingen te maken om de individuele respons op antikankertherapie nauwkeuriger te kunnen voorspellen en nieuwe antikankergeneesmiddelen te ontwikkelen.



# Hoop aan de horizon

Naar een nieuwe  
behandeling voor  
borstkanker

Inleiding .....	5
Hoofdstuk 1 Selectie voor behandeling .....	7
Hoofdstuk 2 Als het in de familie zit .....	9
Hoofdstuk 3 De klusjesmannen van Moeder Natuur .....	10
Hoofdstuk 4 De zwakke plek .....	12
Hoofdstuk 5 Mogelijke voordelen voor de patiënt .....	14



# Inleiding

Ongeveer 10% van alle vrouwen krijgt op enig moment de diagnose borstkanker. En hoewel de behandeling de afgelopen decennia sterk is verbeterd, zijn er grote verschillen wat betreft de werkzaamheid onder de patiënten. Tegelijkertijd lijdt iedere patiënt onder de ernstige bijwerkingen van de antikankerbehandeling. Hoe kunnen we dit veranderen?

**D**oor de expertise van laboratoriumwetenschappers, oncologen en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie bijeen te brengen. Deze partijen hebben allemaal hetzelfde doel: de behandeling van borstkankerpatiënten verbeteren en bijwerkingen verminderen. Ze weten dat dit doel alleen via samenwerking kan worden bereikt. Het Europese onderzoeksproject DDResponse brengt onderzoekers, oncologen en industriële partners uit Denemarken, Nederland en het Verenigd Koninkrijk samen. Het project richt zich op twee hoofddoelen: betere afstemming van huidige behandelingen op de behoeften van de individuele patiënt en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

## Behandeling op maat

Ondanks de grote verbeteringen op het gebied van antikankertherapie duurt het bij veel patiënten enige tijd voordat is vastgesteld welke behandeling het meest doeltreffend is. Patiënten lijden daardoor aan diverse bijwerkingen van niet-werkzame behandelingen. Betere voorspelling van de reactie van patiënten op de therapie zou dan ook een grote stap voorwaarts betekenen. Daarom zoeken de leden van het DDResponse-consortium naar kenmerken die bijdragen aan het nauwkeuriger classificeren van de verschillende typen borstkanker. Dit onderzoek wordt voornamelijk uitgevoerd door wetenschappers in academische centra, terwijl oncologen het tumorweefsel verstrekken en farmaceutische bedrijven de antikankergeneesmiddelen leveren. Daarnaast wordt gewerkt aan een test om te bepalen of een patiënt baat zal hebben bij een bepaalde behandeling.

## Nieuwe geneesmiddelen

Naast de momenteel beschikbare antikankertherapieën gaat de zoektocht verder naar nieuwe geneesmiddelen die de doeltreffendheid van de behandeling vergroten en/of de bijwerkingen verminderen. Dergelijke nieuwe geneesmiddelen zouden alleen of in combinatie met bestaande therapieën kunnen worden gebruikt. In dit deel van het project neemt de farmaceutische industrie het voortouw, omdat men daar de middelen en de deskundigheid heeft om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Tegelijkertijd werken academische wetenschappers aan nieuwe tests om de werkzaamheid van bestaande geneesmiddelen te verbeteren, en verschaffen zij waardevolle basiskennis over belangrijke biologische processen. Hierdoor kunnen we beter begrijpen waarom bepaalde geneesmiddelen wel werken en andere niet. Oncologen verstrekken het tumorweefsel en selecteren patiënten voor klinische onderzoeken. En uiteindelijk zijn zij natuurlijk degenen die de nieuwe geneesmiddelen, zodra ze zijn goedgekeurd, zullen voorschrijven.

## Deze brochure

In deze brochure vindt u achtergrondinformatie over borstkanker, het verband met DNA-herstel, het doel van het DDResponse-project en de wetenschappelijke weg naar betere behandeling. Vier jaar zal vermoedelijk niet genoeg zijn om daadwerkelijk een nieuw geneesmiddel op de markt te brengen. Een test om de reactie van tumorweefsel van individuele patiënten op een therapie te kunnen screenen, zou echter wel tot de mogelijkheden moeten behoren. In elk geval zal het consortium er alles aan doen om belangrijke stappen te zetten om zijn doel te bereiken. Er gloort zeker *Hoop aan de horizon*.





# Hoofdstuk 1. **Selectie voor behandeling**

Laat uzelf niet voor de gek houden door onzorgvuldig taalgebruik. Dé borsttumor bestaat niet. Hetzelfde geldt voor dé darmtumor of dé huidtumor. Elke tumor is anders en iedere patiënt ook. Wat betekent dat voor antikankerbehandelingen?



**H**et betekent dat we op dit moment nog niet nauwkeurig genoeg kunnen voorspellen of een behandeling zal aanslaan. Sommige tumoren reageren wel op een behandeling, andere niet. De geneeskunde heeft daarom dringend behoefte aan betere instrumenten om patiënten te kunnen indelen op basis van de samenstelling van hun tumor. Toegenomen kennis en verbeterde technieken kunnen geneeskunde op maat binnen handbereik brengen, zodat iedere patiënt een behandeling krijgt die werkt.

## **Betere behandeling**

Sommige mensen hebben een grotere kans om kanker te krijgen dan andere. Deze mensen hebben een zogeheten erfelijke aanleg. Zo'n aanleg is natuurlijk een zware belasting voor de persoon

in kwestie. Aan de andere kant kan kennis over de mutatie die eraan te grondslag ligt zeer nuttig zijn bij het bepalen van de juiste behandeling. Als een oncoloog bijvoorbeeld weet dat een borsttumor een mutatie heeft in een van de borstkankergenen (BRCA-genen), weet hij dat de tumorcellen een belangrijk DNA-herstelmechanisme missen (Zie hoofdstuk 3. De klusjesmannen van Moeder Natuur). En daardoor weet hij dat behandeling via de remming van een tweede, complementair herstelmechanisme een optie is; een behandeling die effectiever is en minder bijwerkingen heeft. Ongetwijfeld hebben tumoren ook nog andere genetische afwijkingen die eveneens een voorspellende waarde hebben voor de gevoeligheid voor specifieke behandelingen.

## **De reactie voorspellen**

Hoe kun je dit soort zwakke plekken bepalen? Onderzoekers analyseren op dit moment een uitgebreide verzameling borsttumoren. Ze zoeken naar mutaties in genen waarvan bekend is dat ze een rol spelen bij DNA-reparatie. Bij mutaties die vaak worden aangetroffen, zal beoordeeld worden of ze mogelijk de reactie van een tumor op een bepaalde behandeling kunnen voorspellen. Indien dit het geval is zou de mutatie als zogeheten biomarker (zie kader op pagina 8) kunnen worden gebruikt. Biopten, dit zijn kleine stukjes van de tumor van borstkankerpatiënten, kunnen dan worden gescand op die specifieke mutatie. Daarnaast worden biopten ook gebruikt om verschillende behandelingstypen te testen. Dit levert belangrijke informatie op om de reactie van een patiënt op een behandeling te helpen voorspellen.

## **Op zoek naar het reserveplan**

Tegelijk met het zoeken naar andere genetische mutaties die de reactie van tumoren op een behandeling voorspellen, proberen wetenschappers andere slimme manieren te vinden om tumorcellen te bestrijden. Ze hebben goede hoop dat ze nog meer zwakke plekken aan-



treffen in tumorcellen, naast die welke in deze brochure wordt beschreven (Hoofdstuk 4: De zwakke plek). Cellen hebben allerlei back-up systemen, dat is een van de geheimen van hun succes. Daarom verwacht men dat er andere combinaties van elkaar aanvullende biologische routes kunnen worden gevonden, die als doelwit kunnen dienen voor antikankertherapie.

#### Cruciale rol

Zwakke plekken van tumoren die op deze manier worden vastgesteld, zouden niet alleen van therapeutisch belang kunnen zijn bij borstkan-

ker, maar ook bij andere soorten kanker. Men denkt dat defecten in het herstel van DNA-schade een cruciale rol spelen bij het ontstaan van alle kankertypen. Het analyseren van kwaadaardig materiaal op de status van het DNA-herstel zal dus heel nuttig zijn bij het kiezen van de juiste behandeling van diverse soorten tumoren. Dit onderzoek is dan ook een hoopvolle, veelbelovende zoektocht in ons gevecht tegen kanker.

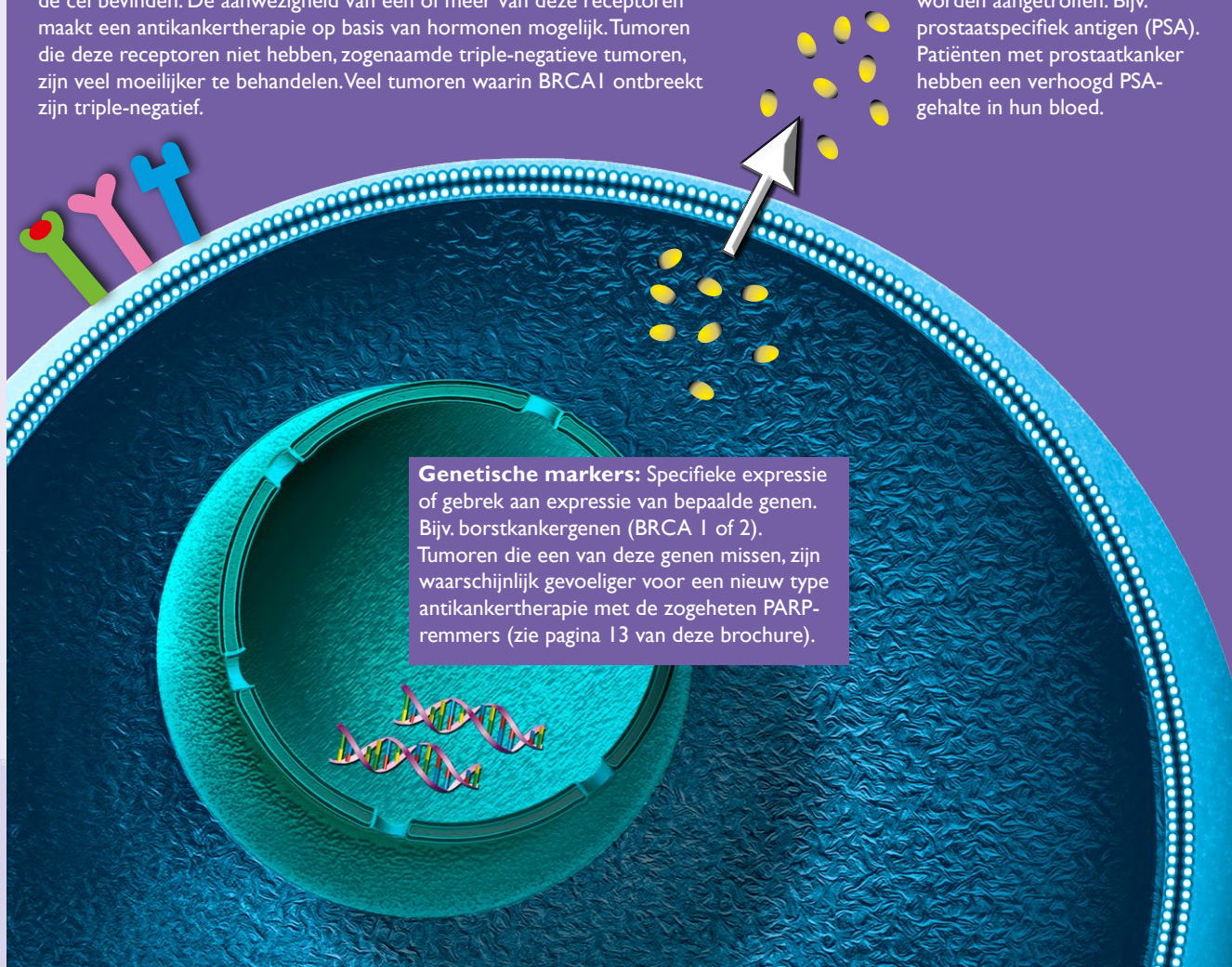
## Biomarkers: het visitekaartje van een tumor

Hoewel tumoren liever onopgemerkt blijven, geven de meeste toch op een of andere manier blijk van hun aanwezigheid. Deze 'visitekaartjes', biomarkers genaamd, kunnen verschillende vormen aannemen.

**Markeringen op het oppervlak:** Moleculen die specifiek aanwezig zijn op het oppervlak van tumorcellen. Borsttumoren worden standaard gescreend op de humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2), en op de oestrogenreceptor (ER) en de progesteronreceptor (PR) die zich in de cel bevinden. De aanwezigheid van een of meer van deze receptoren maakt een antikankertherapie op basis van hormonen mogelijk. Tumoren die deze receptoren niet hebben, zogenaamde triple-negatieve tumoren, zijn veel moeilijker te behandelen. Veel tumoren waarin BRCA1 ontbreekt zijn triple-negatief.

**Uitgescheiden markers:** Biologische moleculen die in bloed of andere lichaamsvloeistoffen worden aangetroffen. Bijv. prostaatspecifiek antigen (PSA). Patiënten met prostaatkanker hebben een verhoogd PSA-gehalte in hun bloed.

**Genetische markers:** Specifieke expressie of gebrek aan expressie van bepaalde genen. Bijv. borstkankergenen (BRCA 1 of 2). Tumoren die een van deze genen missen, zijn waarschijnlijk gevoeliger voor een nieuw type antikankertherapie met de zogeheten PARP-remmers (zie pagina 13 van deze brochure).





# Hoofdstuk 2. Als het in de familie zit

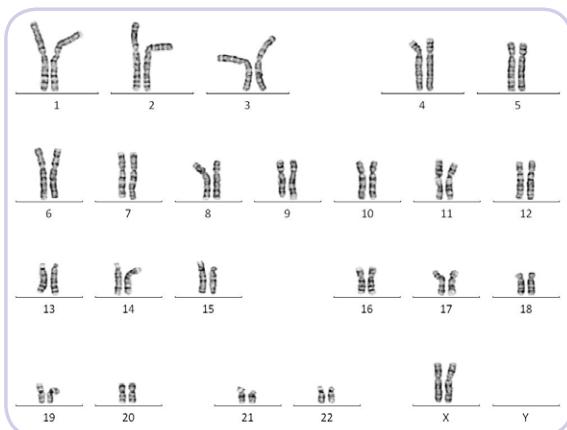
Je prachtige bruine ogen. Je golvende haar. De kuiltjes in je wangen. Je bloedgroep. Bij je geboorte erf je een uiteenlopend pakket zichtbare en onzichtbare kenmerken van je ouders. Sommige zijn prettig, andere minder prettig. Maar stel dat je een verhoogde kans op borstkanker hebt geërfd?



In Europa is de kans dat een vrouw op enig moment in haar leven borstkanker krijgt ongeveer tien procent. Voor sommige vrouwen is deze kans echter aanzienlijk hoger. Vanwege een erfelijke aanleg hebben zij een risico van zestig tot tachtig procent dat ze borstkanker zullen ontwikkelen, en vaak al op jongere leeftijd. Wat betekent dat: een erfelijke aanleg voor kanker?

## Onvermijdelijke fouten

Een tumor ontstaat uit cellen waarin zich fouten in het DNA hebben opgehoopt. Elk van de miljarden cellen in ons lichaam bevat ongeveer twee meter DNA. Dit DNA bevat circa 20.000 genen, d.w.z. regio's in het DNA die van invloed zijn op een bepaald kenmerk, bijv. de kleur van de ogen of de bloedgroep. Telkens wanneer een cel zich deelt, wordt het DNA gekopieerd en



over de twee nieuwe cellen verdeeld. Tijdens dit kopieerproces kunnen fouten ontstaan, maar dit kan ook gebeuren door externe factoren, zoals blootstelling aan UV-licht of bepaalde chemicaliën. Het merendeel van deze fouten wordt effectief hersteld door de cel, maar soms blijft een fout zitten. Zo'n permanente verandering in het DNA wordt een mutatie genoemd. Mutaties in specifieke genen zijn de oorzaak van kanker.

## Een reserve-exemplaar

Hoewel iedereen in de loop van zijn of haar

leven mutaties in het DNA oploopt, is het risico dat zich kanker ontwikkelt relatief gering, vooral op jonge leeftijd. Dit komt doordat meerdere genen gemuteerd moeten zijn voor er kanker ontstaat. Bovendien zijn er twee exemplaren van elk gen in de cel aanwezig. Daarvan is slechts één exemplaar in gebruik. Als zich in één exemplaar van een gen een mutatie voordoet, beschikt de cel dus nog over een reserve-gen, zodat hij normaal kan blijven functioneren. Alleen als beide exemplaren van een gen zijn gemuteerd, kan kanker ontstaan.

## Twee remmen, één kapot

Sommige mensen hebben echter een veel hoger risico op het ontwikkelen van een bepaald type kanker, bijvoorbeeld vrouwen met een erfelijke aanleg voor borstkanker. Deze vrouwen hebben van hun vader of hun moeder een mutatie geërfd in een van de borstkankergenen, BRCA1 of BRCA2. Alle cellen in hun lichaam bevatten hierdoor slechts één intact exemplaar van deze genen. Het is net zoiets als rijden op een fiets met twee remmen, waarvan er één al defect is. Zodra de tweede rem ook stukgaat, dus wanneer het andere exemplaar van het BRCA-gen ook muteert, zullen borsttumoren ontstaan.



## De behandeling verbeteren

De behandeling van erfelijke (ook wel: familiale) borstkanker verschilt niet van de behandeling van niet-erfelijke borsttumoren. Wetenschappelijk onderzoek heeft echter aangetoond dat beoordeling van de genetische samenstelling van tumoren nuttig zou kunnen zijn bij het voorspellen van de individuele reactie op een behandeling en het tegengaan van bijwerkingen. Recente ontdekkingen met betrekking tot de genen BRCA1 en BRCA2 geven mogelijk aanwijzingen voor het ontwikkelen van meer pasklare kankertherapieën.

# Hoofdstuk 3. De klusjesmannen van Moeder Natuur

‘Wat er ook kapot is, wij repareren het.’ Dat klinkt als de reclameslogan van een klusjesman, maar het zou net zo goed die van Moeder Natuur kunnen zijn. Want de natuur heeft onze cellen uitgerust met slimme mechanismen om mogelijke fouten in ons DNA te controleren en ermee om te gaan.



Schade aan ons DNA kan in het algemeen doeltreffend worden hersteld. Dat is maar goed ook, want het DNA in onze cellen wordt elke dag opnieuw wel zo’n miljoen keer beschadigd. Als onze cellen de fouten in hun genetisch materiaal niet zouden kunnen herstellen, zouden wij niet kunnen leven. Daarom heeft de natuur onze cellen uitgerust met een effectieve reparatiedienst.

## Stap voor stap

De DNA-reparatiedienst bestaat uit meerdere gespecialiseerde eiwitten die samenwerken om de schade stap voor stap te herstellen. Elk eiwit is gespecialiseerd in een bepaalde stap. Eerst neemt eiwit A de schade op. Vervolgens komen diverse andere eiwitten ter plaatse om de fout te verwijderen. Wat overblijft is een gat in het DNA dat wordt opgevuld door weer een ander stel eiwitten. Verschillende reparatieteamen houden zich zo bezig met verschillende soorten schade, en samen kunnen ze vrijwel alles herstellen.

## In tweeën gebroken

Maar wat heeft herstel van DNA-schade te maken met borstkanker? Om die vraag te beantwoorden, moeten we teruggaan naar de genen BRCA1 en BRCA2. Zoals in het vorige hoofdstuk al vermeld, zijn deze genen bij erfelijke borstkanker vaak gemuteerd. Om inzicht te krijgen in wat dit betekent voor de cellen in de tumor, hebben wetenschappers de functie van BRCA1 en BRCA2 onderzocht. Ze ontdekten dat deze genen coderen voor eiwitten met een belangrijke rol bij het herstel van DNA-schade. Meer specifiek: deze eiwitten zijn vereist voor het repareren van schade waarbij het lange DNA-molecuul in tweeën is gebroken – een zogenaamde dubbelstrengs breuk. Deze zeer gevaarlijke breuken ontstaan vooral in cellen die hun DNA kopiëren ter voorbereiding op celdeling. Hoewel dubbelstrengs breuken zeer

zeldzaam zijn, is herstel van deze DNA-breuken essentieel om cellen goed te laten functioneren.

## Slecht nieuws en goed nieuws

In cellen met een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen wordt het herstel van dubbelstrengs breuken in het DNA ernstig belemmerd. Hierdoor hopen fouten in het DNA zich op,



waardoor het waarschijnlijker wordt dat deze cellen veranderen in tumorcellen. Als dubbelstrengs breuken niet goed worden gerepareerd, is dat dus slecht nieuws als het gaat om het ontstaan van kanker. Maar voor het behandelen van kanker zou het juist goed nieuws kunnen zijn, omdat dit een mogelijke aanwijzing is in de zoektocht naar betere, meer specifieke antitumorbehandelingen.

## De schade herstellen: BRCA1 en BRCA2

Efficiënt herstel van DNA-schade is cruciaal voor het overleven van een cel. Cellen hebben twee manieren waarop ze de zeer schadelijke dubbele strengbreuken kunnen repareren: 'Met de Franse slag' of 'Deutsche Gründlichkeit'.

**'Met de Franse slag':** De snelste methode om een dubbele strengbreuk te herstellen is gewoon de twee uiteinden weer aan elkaar te 'lijmen'. Daarbij bestaat het risico dat stukjes DNA afbreken en verloren gaan. Het herstelde DNA bevat dan een fout.

**'Deutsche Gründlichkeit':** Deze methode is ingewikkelder en kost daardoor meer tijd. Hierbij is de hulp nodig van het tweede DNA-exemplaar in de cel. Dit exemplaar wordt gebruikt als een onbeschadigd sjabloon om het ontbrekende deel in te vullen dat tijdens de dubbelstrengs breuk verloren is gaan.

Cellen maken voornamelijk gebruik van de snelle methode. In een levensbedreigende situatie is snelheid kennelijk belangrijker dan nauwkeurigheid. Alleen wanneer de snelle methode niet mogelijk is, bijvoorbeeld als cellen hun DNA kopiëren voor celdeling, grijpen ze naar de foutloze reparatie. De borstkankergenen **BRCA1** en **BRCA2** zijn beide nodig voor de nette herstelroute. Kankercellen die een van deze genen missen, hebben dus niet de mogelijkheid om dubbelstrengs breuken te herstellen tijdens de voorbereiding op celdeling. Omdat juist kankercellen zich actief delen, vormt dit een ernstige bedreiging voor deze cellen.





# Hoofdstuk 4. De zwakke plek

Stel je voor dat je zou gaan parachutespringen zonder reserveparachute. Goede kans dat je veilig op de grond komt, omdat het risico dat de hoofdparachute niet open gaat klein is. Maar als dat nu toch gebeurt?

In dat geval heb je een groot probleem! Datzelfde geldt voor cellen in een erfelijke borsttumor. Ze missen een belangrijke DNA-herstelroute die als reserveparachute dient, ingeval andere mechanismen het laten afweten. Wetenschappers denken dat dit de zwakke plek zou kunnen zijn waarop ze zich moeten richten bij de ontwikkeling van een specifiekere therapie voor dit type kanker. Waar denken ze aan?

## Reserveparachute

DNA is een lang molecuul dat op een gedraaide touwladder lijkt. Schade kan zowel in de sporten als de touwen van de ladder ontstaan, die in het geval van DNA 'strengen' worden genoemd. Als een streng breekt, is gewoonlijk direct een efficiënte DNA-reparatiedienst ter plaatse om de schade te herstellen. Wordt de beschadigde streng echter niet hersteld voor het DNA wordt gekopieerd, dan is het eindresultaat een DNA-molecuul met een breuk in beide strengen. Een ernstige situatie, maar de natuur zou de natuur niet zijn, als ze niet ook daarvoor een reparatiedienst had, die als een reserveparachute fungeert om de cel te redden.

## Sabotage

Bij patiënten met erfelijke borstkanker bij wie sprake is van mutaties in het BRCA1- of BRCA2-gen vindt geen herstel plaats van de schadelijke dubbelstrengs breuken. Met andere woorden: de reserveparachute ontbreekt. Daarom sterven de tumorcellen wanneer dit type DNA-schade optreedt. Dubbelstrengs breuken zijn echter heel zeldzaam. Daarom merken de cellen vrijwel niets van het ontbreken van de reserveparachute. Wetenschappers zijn daarom op zoek naar een manier om de hoofdparachute

te saboteren, door het herstel van enkelstrengs breuken, waarin slechts een van de strengen is beschadigd, te remmen. Als ze daarin slagen, zal het toegenomen aantal dubbele strengbreuken de tumorcellen fataal worden. Gezonde cellen hebben wel een reserveparachute, dus die hebben niet te lijden onder deze sabotage.

## Meer patiënten

Bij erfelijke borstkanker ziet de zoektocht naar een doeltreffende saboteur van de hoofdparachute er veelbelovend uit. Dat is goed nieuws voor patiënten, hoewel het nog wel een poos zal duren voor zij ervan kunnen profiteren (zie hoofdstuk 5). De groep vrouwen die lijdt aan familiale borstkanker is echter klein vergeleken met het totale aantal borstkankerpatiënten. De volgende uitdaging is natuurlijk te zorgen dat een grotere groep kankerpatiënten van deze bevindingen kan profiteren. Daarom zoeken wetenschappers naar andere combinaties van processen in de cel die fungeren als elkaars reserveparachute. Of naar andere mutaties in tumorcellen die erop duiden dat ze gevoelig zijn voor hetzelfde geneesmiddel als BRCA1/BRCA2-deficiënte tumorcellen.



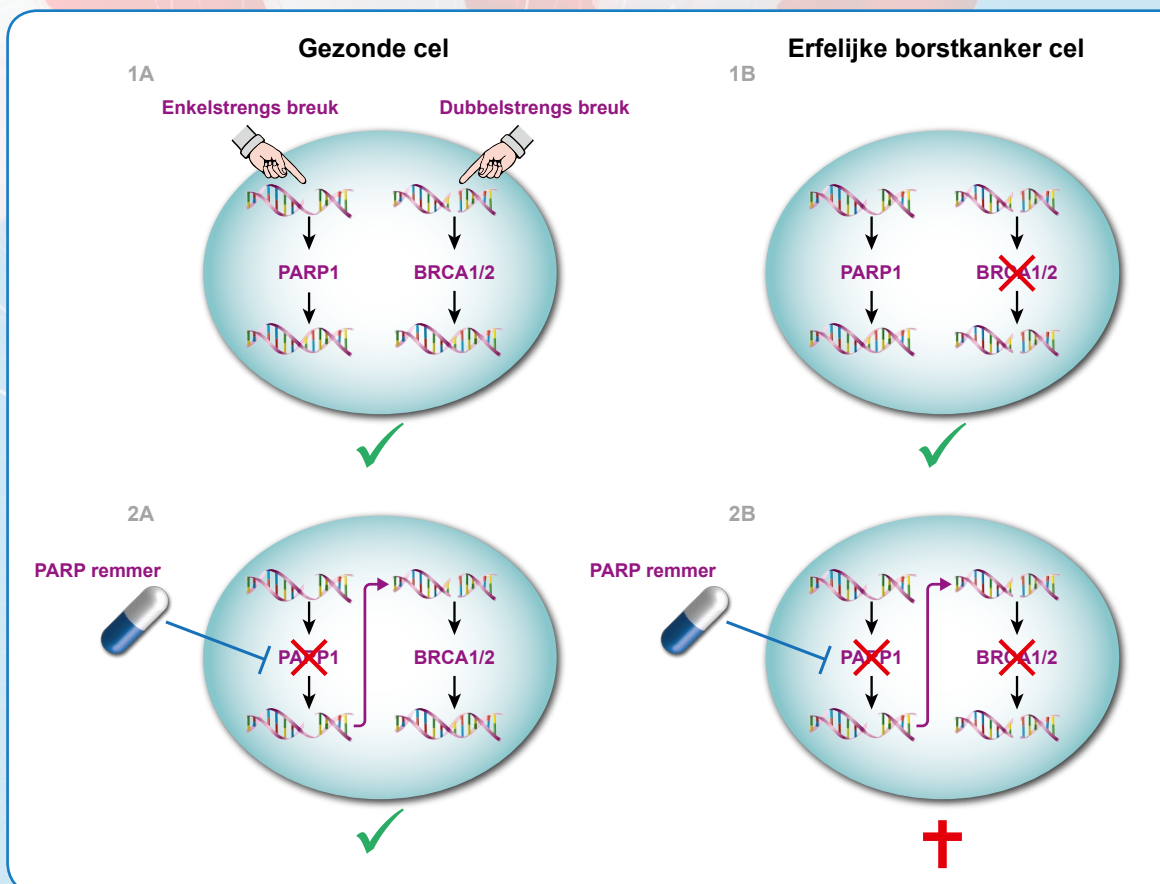


## PARP-remmers: kankercellen als doelwit

Veel typen chemotherapie doden kankercellen door DNA-schade te veroorzaken. Helaas beschadigen ze ook gezonde cellen, wat vervelende bijwerkingen tot gevolg heeft. Een nieuw geneesmiddel, PARP-remmer genaamd, omzeilt dit probleem door zich specifiek te richten op de zwakke plek van erfelijke borstkanker.

Gezonde cellen hebben verschillende mechanismen om de diverse soorten DNA-schade te herstellen. Zo herstellen ze dubbelstrengs breuken met behulp van **BRCA1** en **BRCA2** (Figuur 1A), terwijl ze enkelstrengs breuken met **PARP1** repareren (Figuur 1B). Borstkankercellen met een mutatie in **BRCA1** of **BRCA2** kunnen dubbelstrengs breuken niet herstellen, maar de meer voorkomende enkelstrengs breuken wel.

Een **PARP-remmer** voorkomt herstel van enkelstrengs breuken in zowel gezonde cellen als kankercellen. Niet-gerepareerde enkelstrengs breuken veranderen gemakkelijk in de gevaarlijkere dubbelstrengs breuken wanneer cellen hun DNA kopiëren ter voorbereiding van celdeling. Voor gezonde cellen is dat geen probleem, omdat ze deze gevaarlijke breuken nog steeds kunnen herstellen met behulp van **BRCA1** en **BRCA2** (Figuur 2A). Maar kankercellen waarin **BRCA1** of **BRCA2** ontbreekt, kunnen het verhoogde aantal dubbelstrengs breuken niet herstellen, waardoor de kankercellen afsterven (figuur 2B).



# Hoofdstuk 5. **Mogelijke voordelen voor de patiënt**

Het zoeken naar nieuwe of verbeterde kankertherapieën is een lang traject. Alleen het vaststellen van een doelwit voor de therapie is niet voldoende voor het ontwikkelen en laten registreren van een nieuw geneesmiddel. Wat zijn de vooruitzichten voor patiënten die aan (erfelijke) borstkanker of aanverwante kankertypen lijden?

**J**e zou denken dat met de ontdekking van een nieuw potentieel behandelingsdoelwit het eind in zicht is. Dat patiënten binnenkort van zo'n ontdekking kunnen profiteren. Helaas is dat niet altijd het geval. Het doelwit moet keer op keer, in allerlei experimenten, gecontroleerd worden en verschillende fasen van klinisch onderzoek moeten succesvol worden afgerond. Alleen als de nieuwe behandeling echt iets bijdraagt aan de bestaande behandelingen, wordt ze toegevoegd aan het spectrum van antikankertherapieën. In het geval van familiale borstkanker moet nog een aantal essentiële vragen worden beantwoord.



## **Zullen er meer patiënten overleven dankzij de nieuwe behandeling?**

Het merendeel van de therapieën voor borstkanker die op dit moment gebruikt worden, is niet afgestemd op de genetische kenmerken van de tumor. Weliswaar kan een groot aantal patiënten dankzij deze behandelingen worden genezen, maar helaas niet iedereen. Hoe groot de kans is om borstkanker te overleven, hangt sterk af van wanneer de diagnose wordt gesteld bij de patiënt. Een late ontdekking verhoogt het risico op uitzaaiingen en vooral uitgezaaide borstkanker heeft momenteel een slechte prognose. Daarom is er dringend behoefte aan nieuwe behandelingen.

De nieuwe behandeling met PARP-remmers, die specifiek gericht is op de reserveparachute van de tumorcellen, is veelbelovend. Het is getest in diermodellen en in cellen die uit tumoren van patiënten zijn geïsoleerd. Het effect van de behandeling was overduidelijk. Ook zijn er diverse klinische onderzoeken uitgevoerd, waaraan patiënten deelnamen die al eerder met traditionele antikankertherapieën waren behandeld. De resultaten van deze onderzoeken wijzen erop dat de nieuwe behandeling aanmerkelijke voordelen

heeft voor sommige, maar niet alle, patiënten. Helaas is de groep patiënten in het onderzoek te klein om echte conclusies te kunnen trekken. De resultaten moeten nog worden bevestigd in grotere groepen patiënten, en ook moet het optimale behandelingschema nog worden vastgesteld. Het is daarom te vroeg om uitspraken te doen of de nieuwe behandeling daadwerkelijk een verbetering is van bestaande antikankerbehandelingen.

## **Zorgt de nieuwe benadering voor een significante afname van bijwerkingen van de behandeling?**

Een van de moeilijkheden bij traditionele antikankertherapie is de grote hoeveelheid negatieve bijwerkingen. Deze worden voornamelijk veroorzaakt door het feit dat ook gezonde cellen te lijden hebben onder de behandeling. In de klinische onderzoeken waarin de nieuwe behandeling werd toegepast, werd melding gemaakt van relatief lichte bijwerkingen vergeleken met de vaak zeer schadelijke bijwerkingen van traditionele chemotherapie of bestraling. Dit duidt op een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven, zowel tijdens als na de behandeling.



Al met al klinken de laboratoriumresultaten en de uitkomsten van klinisch onderzoek veelbelovend. Op basis van de resultaten tot dusver is het helaas nog te vroeg om te voorspellen wanneer de nieuwe behandeling beschikbaar zal zijn. De uitdaging op dit moment is het optimaliseren van de behandeling en het verbeteren van de mogelijkheden om patiënten te selecteren die baat zullen hebben bij de behandeling. Wetenschappelijke onderzoekers in de academische wereld en bij farmaceutische bedrijven slaan de handen ineen om deze uitdaging het hoofd te bieden en de meest optimale combinatie van de nieuwe behandeling met bestaande chemotherapeutische middelen te vinden.

## Geneesmiddelontwikkeling: van laboratorium tot patiënt

Het ontwikkelen en op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel is een langdurig proces, dat enkele tot tientallen jaren in beslag kan nemen. Het kan worden verdeeld in een preklinische en klinische fase.

### Preklinische fase:

De preklinische fase begint met de ontdekking van een chemische stof met een veelbelovende werking tegen een bepaald biologisch doel, waarvan vermoed wordt (of bekend is) dat het van belang is bij de ziekte. Er volgt een lange reeks laboratoriumexperimenten om:

- De veiligheid en toxiciteit vast te stellen.
- De manier waarop de stof werkt nader te onderzoeken. Wat doet de stof precies binnen in de cellen? Hoe snel wordt de stof door cellen afgebroken?
- Een aanbeveling te doen voor de dosis en het toedieningsschema voor het eerste klinische onderzoek.
- De chemische samenstelling, stabiliteit en oplosbaarheid vast te stellen.
- Het fabricageproces te optimaliseren, om het opschalen van de productie van milligrammen in het laboratorium naar tonnen in de farmaceutische fabriek mogelijk te maken.
- Onderzoeken of de stof geschikt is om er capsules, tabletten of injecteerbare formuleringen van te maken.

### Klinische fase:

De informatie uit alle preklinische tests wordt ingediend bij de regelgevende instanties en pas na goedkeuring gaat de geneesmiddelontwikkeling verder naar de klinische fase. In dat geval wordt een reeks klinische onderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van het nieuwe geneesmiddel bij mensen vast te stellen (zie 'Klinisch onderzoek' hieronder).

## Klinisch onderzoek: Controleren en nog eens controleren

Voor een nieuw geneesmiddel op de markt wordt gebracht, moet het een reeks klinische onderzoeken doorlopen. Dit zijn tests om te bepalen of het geneesmiddel het verwachte effect op de gezondheid heeft en of het gebruik ervan veilig is. Klinische onderzoeken worden in vijf fasen ingedeeld. De ontwikkeling van het geneesmiddel kan op elk moment tijdens deze fasen worden afgebroken als het geneesmiddel niet zo veilig of werkzaam is als verwacht.

### Fase 0: Biologisch effect

Deze fase omvat de eerste proeven bij mensen. Aan een groepje gezonde vrijwilligers (10-15 personen) wordt een kleine dosis van een experimenteel geneesmiddel toegediend. De onderzoekers volgen de werking van het geneesmiddel (de farmacodynamiek) in het lichaam van de vrijwilliger en hoe het lichaam met het geneesmiddel omgaat (de farmacokinetiek).

### Fase 1: Veiligheid

Een iets grotere groep gezonde vrijwilligers (20-80 personen) test het experimentele geneesmiddel of de experimentele behandeling. Tijdens deze fase wordt de veiligheid beoordeeld, er wordt een veilig doseringsbereik bepaald en de bijwerkingen worden vastgesteld.

### Fase 2: Behandelsprotocol

Het experimentele geneesmiddel of de experimentele behandeling wordt nu aan patiënten met een specifieke ziekte of medische aandoening gegeven in plaats van aan gezonde vrijwilligers, om de werkzaamheid te bepalen en de veiligheid nader te beoordelen.

### Fase 3: Laatste tests

Door het geneesmiddel aan een grotere groep geselecteerde patiënten te geven, trachten de onderzoekers de werkzaamheid te bevestigen en het middel te vergelijken met veelgebruikte behandelingen. Verder controleren ze de bijwerkingen en andere aspecten die van belang zijn voor een veilig gebruik van het geneesmiddel.

### Fase 4: Onderzoek na toelating

Deze onderzoeken kunnen waardevolle gedetailleerde informatie opleveren over voordelen, bijwerkingen en optimaal gebruik van het geneesmiddel.

Sommige fase 2- en de meeste fase 3-onderzoeken zijn opgezet als gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde proeven:

**Gerandomiseerd:** Er wordt willekeurig bepaald of een deelnemer het experimentele geneesmiddel of een placebo krijgt.

**Dubbelblind:** Om mogelijke vooringenomenheid bij de resultaten uit te sluiten, weten noch de deelnemer, noch de arts of de deelnemer met het experimentele geneesmiddel of de placebo wordt behandeld. Een andere optie is een 'dubbel dummy'-onderzoek, waarin alle deelnemers zowel de placebo als het te testen geneesmiddel krijgen, in afwisselende periodes.

**Placebogecontroleerd:** Een placebo is een nepbehandeling die gebruikt wordt om de werking van het geneesmiddel te onderscheiden van een mogelijk effect van de behandeling zelf.

Een geneesmiddel dat fase 0, 1, 2 en 3 met succes heeft doorlopen, zal gewoonlijk door de nationale regelgevende instantie worden goedgekeurd voor gebruik.



# Colofon

Deze brochure is gemaakt onder redactie van Marja Miedema, consultant Wetenschap & Samenleving

Tekst: Marja Miedema

Opmaak en illustraties: Tom de Vries Lentsch

Foto's: iStockphoto

Project coördinatoren DDRresponse: Jan Hoeijmakers en Roland Kanaar

Project manager DDRresponse: Rini de Crom

Het project 'DDRresponse' is een *Collaborative Project* gefinancierd door het 7<sup>e</sup> Kaderprogramma van de Europese Commissie in het thema 'Health' (Grant Agreement No 259893). Start datum van het project is 1 februari 2011. Het project loopt tot 31 januari 2015.

