

INTERVIEW

Henk Maassen
h.maassen@medischcontact.nl

JÜRGEN KUBALL: 'WE MOETEN NIEUWE PRODUCTEN VEEL SNELLER KUNNEN TESTEN BIJ PATIËNTEN'

Op zoek naar tumorreactieve afweer

Hematoloog Jürgen Kuball leert het afweersysteem hoe kankercellen te herkennen. 'We moeten toe naar goede fase-II-studies en naar goede biomarkers. Dat betekent ook het loslaten van harde eindpunten als overleving.'



ERIK VAN 'T WOUDE

Jürgen Kuball

Prof. dr. Jürgen Kuball (46) is hoogleraar hematologie aan de faculteit geneeskunde van de Universiteit Utrecht. Hij werd opgeleid tot hematoloog aan de Universiteit van Mainz, Duitsland. Hij vervolgde zijn opleiding aan het befaamde Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle, VS. Sinds 2007 werkt hij op de afdeling Hematologie van het UMC Utrecht Cancer Center als hematoloog en immunoloog. Vanaf 2013 is hij hoofd van deze afdeling. Hij behandelt patiënten met hematologische maligniteiten, en doet onder meer onderzoek naar autologe en allogene stamceltransplantatie, de chronische complicaties van immuuninterventies, en de genetische modificatie van afweercellen.

Het leven is vol verrassingen', zegt Jürgen Kuball. Hij heeft net verteld hoe hij vanuit Duitsland, via de VS, uiteindelijk in Nederland is beland, waar hij hoogleraar hematologie is aan het UMC Utrecht Cancer Center. Begin dit jaar sprak hij zijn oratie uit. Kuball – informeel gekleed in T-shirt en met licht Duits accent: 'Ik ging destijds naar de VS om translationeel onderzoek te doen. Als iemand toen had gezegd dat ik ooit in Nederland zou werken, dan had ik vast gezegd: *no way*. Ik spreek de taal niet, ik ken de cultuur niet.' Maar inmiddels voelt hij zich hier thuis, in het ziekenhuis en op de universiteit. Wat weer niet betekent dat hij geen kritiek heeft op de artsopleiding in Nederland. Die vindt hij nogal schools, zo zei hij in zijn oratie. Hij legt uit waarom: 'Om in de toekomst innovatief en competitief te kunnen zijn heb je veelzijdige persoonlijkheden nodig. Dokters die in staat zijn complexe patiëntenzorg én onderzoek, of complexe patiëntenzorg én opleiding, of opleiding én onderzoek in de praktijk te brengen.'

In Nederland ziet hij daar in de geneeskundeopleiding te weinig van terug. 'Het lijkt een wat ambtelijk systeem, waarin je een rijtje verplichte onderwerpen moet afvinken.'

Maar hij weet ook best wel dat opleidingen altijd achter nieuwe ontwikkelingen aanlopen. 'Ze zijn volgend', geeft hij toe. Maar dat wordt dus een probleem als een vakgebied volop in beweging is. Zoals de hematologie. Er is de afgelopen jaren namelijk, vindt Kuball, grote vooruitgang geboekt: 'Tien jaar geleden bestonden bepaalde antistoffen nog niet. Met de komst daarvan hebben we de overleving van patiënten met kanker 10 tot 20 procent verbeterd. Sommigen trekken dat door en voorspellen dat over tien of twintig jaar niemand meer aan kanker zal overlijden. Maar dat vind ik geen reële inschatting, zeker niet voor volwassenen. Ik denk dat de ambitie om de overleving met nog eens 30 procent te verbeteren reëler is.'

Momenteel is vijf jaar na behandeling ongeveer de helft van de leukemiepatiënten in leven. Kuball vindt dat getal anno 2015 eigenlijk onacceptabel. Hij legt uit: 'We hebben te maken met sterfte ten gevolge van acute omgekeerde afstoting, een auto-immuunreactie van het nieuwe afweersysteem, na stamceltransplantatie, en doordat leukemie te vaak toch weer terugkeert. En jaren na de behandeling verliezen wij patiënten door een chronische auto-immuunreactie en door toxiciteit veroorzaakt door chemotherapie of bestraling. Dat alles is een grote frustratie, maar het is ook mijn grootste drijfveer om onderzoek te doen.'

Hematologie verschilt volgens u fundamenteel van alle andere kankerdisciplines. Waarom?

'Voor genezing van een solide tumor is meestal chirurgie nodig en aanvullende behandelingen om daarna uitzaaiingen te voorkomen. In mijn vak is dat anders: chirurgie is niet aan de orde. Verder zijn de bijwerkingen heel anders. Tumoren zijn gevoelig voor chemotherapie, soms voor radiotherapie en voor medicijnen. Bij dat laatste moet je onder meer denken

De geneeskunde-opleiding lijkt een wat ambtelijk systeem

aan de nieuwe *small molecules* die op het ziektemechanisme aangrijpen. Daar doen we hier in Utrecht onderzoek naar. Onze aandacht gaat echter vooral uit naar hoe het afweersysteem kankercellen kan bestrijden. Dat is vrij breed: van antistoftherapie, met anti-CD20 bijvoorbeeld, of het wegnemen van de remmen op het afweersysteem – door de toepassing van zogeheten anti-PD-1-inhibitoren en anti-CTLA4-inhibitoren – tot allogene stamceltransplantatie.'

Je kunt het afweersysteem ook 'leren' kankercellen te herkennen. Hoe werkt dat globaal?

'Dat doen we met CAR-T-cellen (zie ook het artikel van Minnema en Van de Poel op blz. 8, HM). Je maakt daarbij gebruik van de tumorreactiviteit van een antistof. Die verbinden we met T-cellen. Zo kunnen we afweercellen nieuwe informatie en als het ware een nieuwe missie geven: spoor alle kankercellen in het lichaam op en verwijder die.

Deze gemodificeerde cellen kunnen wij binnen één à twee weken vermeerderen en teruggeven aan de patiënt. Het grote verschil ten opzichte van alle andere therapieën waarover we tot nu toe beschikken, is dat deze therapie niet alleen specifiek en effectief in de acute situatie is, maar ook een eigen geheugen heeft. Zodra een tumor terugkomt, komen de cellen weer in actie om uitzaaiingen van tumoren te verwijderen. Maar er is een probleem: deze therapie herkent CD19, een eiwit dat ook op veel gezonde afweercellen is te vinden, voornamelijk op B-cellen, die beschermen tegen infecties. Patiënten die met deze therapie zijn behandeld, hebben de rest van hun leven een verminderde afweer en lopen dus het risico op gevaarlijke infecties.

We moeten daarom naarstig op zoek naar nieuwe receptoren. Momenteel kijken wij naar de cellen van het jonge afweersysteem, zoals gamma-delta-T-cellen, die enorm kankerreactief zijn. De gedachte is: selecteer een tumorreactieve receptor die nauwelijks gezonde cellen herkent, koppel die aan een T-cel en maak die op die manier kankerreactief.'

De eerste trials zijn succesvol.

'Ja. Normaal gesproken verwacht je in fase I- of II-studies naar werkzaamheid van monotherapie responspercentages van 10 of 20. Als dat dan 70 procent blijkt te zijn, dan mag je dat best spectaculair noemen. Maar vervolgens is er een probleem. Want het opzetten van grotere trials met dit soort middelen is moeilijk. De productie van gemodificeerde afweercellen is namelijk een stuk ingewikkelder dan die van "gewone" medicijnen. Het opkweken kost veel tijd, het is vaak handwerk en een groot aantal ervan mislukt. Daarom is het goed dat grote farmaceutische spelers meedoen. En dat we nu al bezig zijn om toelating door de FDA (Food and Drug Administration, red.) te verkrijgen; veelbelovende medicijnen kunnen tegenwoordig een *fasttrack approval* krijgen. Ik vind dat we ook in Europa moeten leren inzien dat de bestaande wetgeving voor gewone geneesmiddelen niet langer toepasbaar is op cellulaire producten. Wij moeten veel sneller nieuwe producten kunnen testen bij patiënten.'

En dus is in dit geval de gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial (RCT) niet langer de gulden weg om de effectiviteit van een medicijn aan te tonen.

'Ik denk inderdaad dat we dat pad moeten verlaten. We moeten toe naar goede fase-II- studies en naar goede biomarkers. Dat betekent ook het loslaten van harde eindpunten als overleving. Ik weet

'Het afweersysteem wordt essentieel bij de behandeling van kanker'

dat binnen de beroepsgroep niet iedereen het daarmee eens is. Begrijp mij goed: ik ben niet tegen harde eindpunten. Maar als je uitsluitend daarop let, dan kun je maximaal elke vijf jaar een medicijn testen. Met de bulk aan medicijnen die in de pijnlijn zit, zou het zonde zijn als we ons zo beperken. Patiënten begrijpen dat. Zij zijn bereid het risico te nemen en niet een RCT af te wachten.' De klassieke postmarketingstudie zou dan het karakter van een RCT moeten krijgen, vindt Kuball.

Waarom werken deze middelen bij sommige patiënten toch niet?

'Dat kan heel verschillende oorzaken hebben. Bijvoorbeeld: downregulatie, dat is vermindering van de gevoeligheid of hoeveelheid van de liganden (de antigenen). De keuze van het antigeen is dus cruciaal. Gebruik je er één die niet essentieel is voor de tumorontwikkeling dan kan de tumor die zomaar uitschakelen. Verder hebben we te maken met klassieke tolerantie: het afschakelen van afweercellen. De tumor is dan in staat signalen uit te zenden die de T-cel om zo te zeggen in slaap brengen. De anti-PD-1-inhibitoren die nu op de markt komen, zullen daarom ook waardevol zijn voor patiënten die genetisch gemodificeerde cellen hebben gekregen. Om achteraf te voorkomen dat deze cellen weer uitgeschakeld worden.'

Waar staat uw vak over, zeg, tien jaar?

'Het afweersysteem zal bij het behandelen van kanker een essentiële pijler zijn, ook buiten mijn vakgebied, via genetische modificatie. De kwestie is: hoe kunnen we op een goedkope manier heel snel nieuwe informatie in de afweercellen brengen? En hoe kunnen we dat per individuele patiënt doen, ongeveer zoals je een app downloadt en inricht naar je eigen voorkeuren? Dat zijn zaken die nu technisch heel ingewikkeld zijn, maar die zullen dan gemakkelijk zijn.'

Die genetische modificatie gaat dan met virale vectoren.

'Virale vectoren zijn erg 2015. In 2025 zijn die misschien helemaal niet meer nodig, omdat we andere manieren hebben gevonden om cellen genetisch te veranderen, bijvoorbeeld met behulp van transposontechnologie, *site directed integration*, of plasmiden. Allemaal mooie technieken, die alle louter zijn uitgevonden omdat de bedenkers nieuwe dingen wilden ontwikkelen. Zij hadden geen bijbehorende vraagstelling; wij echter wel. Tal van wetenschappers zullen nog nodig zijn om deze nieuwe behandelingen te *finetunen* en doelmatig te maken.'

Die behandelingen zullen ongetwijfeld duur zijn.

'De behandelingen met gemodificeerde afweercellen die wij momenteel ontwikkelen, zullen zeker niet duurder zijn dan de meeste antistoffen. Verder denk ik dat het uiteindelijk ook de farmaceuten niet helpt als ze waanzinnige prijzen gaan vragen die niemand kan betalen. Dus moeten we hieruit kunnen komen. Maar gemakkelijk zal het niet zijn.' ■