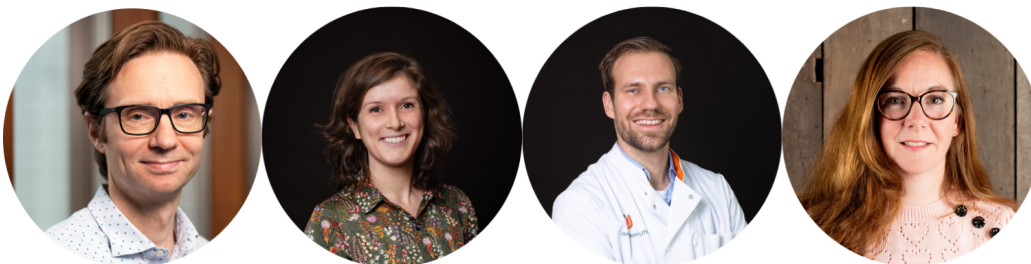


Effecten van het verminderen of tijdelijk staken van de behandeling

Minder is soms beter

De afgelopen jaren hebben nieuwe geneesmiddelen de prognose van veel hematologische aandoeningen ingrijpend verbeterd. Dat roept de vraag op, hoe lang en hoe intensief je moet blijven behandelen als de ziekte onder controle is. Steeds vaker onderzoeken hematologen of minder behandelen veilig kan. Drie Nederlandse HOVON-studies laten zien hoe dat in de praktijk vorm krijgt.



Korter behandelen bij CLL: de HOVON-182-studie

Met rituximab plus venetoclax kunnen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) langdurig ziektevrij blijven en is de levensverwachting vaak vrijwel normaal. Is twee jaar behandelen dan nog wel nodig? Dit wordt onderzocht in de HOVON-182-studie (Red River-studie), toegelicht door internist-hematoloog dr. Rogier Mous uit het UMC Utrecht.

De standaardbehandeling bij recidiverende of refractaire CLL bestaat uit zes maanden rituximab per infuus, gecombineerd met twee jaar venetoclax-tabletten. De Red River-studie wordt samen met dr. Rogier Mous geleid door internist-hematoloog dr. Sabina Kersting van het HagaZiekenhuis. Onderzocht wordt of het veilig is om de behandeling na zes maanden te stoppen. Patiënten die goed reageren op zes maanden behandeling (gedeeltelijke remissie of beter) worden gerandomiseerd: twee derde stopt met venetoclax, een derde vervolgt de standaardbehandeling. Het primaire doel is aantonen dat korter behandelen niet inferieur is qua progressievrije overleving. 'We accepteren dat de ziekte bij sommige patiënten iets eerder kan terugkomen', zegt Mous. 'Daar staat tegenover dat zij anderhalf jaar geen medicatie gebruiken, met minder bijwerkingen, minder ziekenhuisbezoeken en naar verwachting een betere kwaliteit van leven.' Aan de hand van vragenlijsten zal de levenskwaliteit uitgebreid worden gemeten.

Zowel in de registratiestudie waarop de huidige behandelduur is gebaseerd als in eerstelijnsstudies blijkt de diepte van de remissie na ongeveer zes maanden niet verder toe te nemen. 'Dit suggereert dat langere therapie vooral werkt als onderhoudsbehandeling', aldus Mous. 'Dit is bij CLL niet nodig om de overleving op peil te houden, denken we.'

'We accepteren dat de ziekte bij sommige patiënten iets eerder kan terugkomen'

De HOVON-182 kent een opvallend financieringsmodel. Omdat veel patiënten minder medicatie krijgen, worden tijdens de studie al substantiële geneesmiddelenkosten bespaard. Deze besparing vormt mede de basis voor de financiering door TreatMeds en het ministerie van VWS, via ZonMw.

Ook bijzonder is dat patiënten vanaf het begin nauw betrokken zijn. Marianne van Maarschalkerweerd en Eddy Out van patiëntenvereniging Hematon dachten mee over het studieontwerp en de uitkomstmaten. In totaal worden 450 patiënten in circa 40 Nederlandse centra geïncubeerd. Mous: 'Als korter behandelen veilig blijkt, kan dit de kwaliteit van leven verbeteren én structurele besparing van zorgkosten opleveren.' De HOVON 182-studie start naar verwachting in de zomer van 2026 met includeren en loopt tot 2031.

Tijdelijk stoppen met Dara-RD bij multipel myeloom: de FABULOUS-studie

Bij oudere patiënten met een nieuwe diagnose multipel myeloom (MM) die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie, is de eerstelijnsbehandeling standaard daratumumab, lenalidomide en dexamethason (Dara-Rd); doorgaans tot ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen optreden. De FABULOUS-studie (HOVON 174 MM) onderzoekt of de behandeling na een goede respons veilig tijdelijk te stoppen is.

Hoofdonderzoeker van de door ZonMw, TreatMeds en KWF gefinancierde HOVON 174-studie is internist-hematoloog prof. dr. Sonja Zweegman uit het Amsterdam UMC. Deelnemers zijn patiënten met nieuw gediagnosticeerd MM die na een jaar Dara-Rd minimaal een partiële respons hebben bereikt. Patiënten loten tussen voortzetting van de behandeling of een behandelvrij interval. Tijdens de stopfase worden patiënten nauwgezet gemonitord, met maandelijkse (bloed)controles. Zodra er tekenen zijn van biochemische progressie, wordt de behandeling herstart. Het doel is om te kijken of een behandelvrij interval na 12 maanden niet onderdoet in effectiviteit. Naast progressievrije overleving is *event-free survival* een co-primair eindpunt, waarin ook stoppen vanwege bijwerkingen wordt meegenomen.

Volgens arts-onderzoeker Maarten Seefat (Amsterdam UMC), die de studie mede opzette, is de rationale helder: 'Als de ziekte onder controle is, kunnen de belasting en bijwerkingen van de therapie zwaarder gaan wegen dan de ziekte zelf. Een therapievrij interval draagt potentieel bij aan een betere kwaliteit van leven.'

'Een stopstudie vraagt om andere communicatie met de patiënt'

De HOVON 174 is een grootschalig landelijk onderzoek. Sinds 2024 zijn circa 180 van de beoogde 599 patiënten geïncubeerd, verspreid over 64 ziekenhuizen. De inclusie verloopt trager dan verwacht. 'Stoppen blijkt voor veel patiënten spannend', weet promovenda Febe Smits (Amsterdam UMC), die de studie nu coördineert. 'Een deel is bang om iets los te laten dat werkt, terwijl een andere groep juist dermate graag wil stoppen dat die niet wil loten.'

Een factor die mogelijk meespeelt is dat dit type onderzoek anders moet worden geïntroduceerd bij patiënten, zegt Smits. 'Het is nu eenmaal een complexer verhaal dan het testen van een nieuw medicijn. Het vraagt om andere communicatie.' Om patiënten beter voor te bereiden, heeft Smits onder meer een animatie ontwikkeld, te vinden op YouTube,¹ om het doel en de opzet van de studie laagdrempelig uit te leggen. Binnen en buiten HOVON wordt inmiddels actief kennis uitgewisseld over onder meer werving en patiëntvoorlichting bij doelmatigheids- en stopstudies.

Een belangrijk onderscheidend element van de HOVON 174 is de nadruk op kwaliteit van leven. 'Voor oudere patiënten kan leven zonder bijwerkingen zwaarder wegen dan misschien iets langer leven', aldus Febe. Regelmatige vragenlijsten, die via PROFIEL (IKNL) worden verstuurd, moeten verhelderen hoe patiënten het therapievrije interval ervaren, of hun kwaliteit van leven verbeterd en, zo ja, in welke mate.

Over tussentijdse resultaten kunnen de onderzoekers nog geen uitspraken doen. Wel benadrukken zij dat de *Data Safety Monitoring Board* tot nu toe geen zorgen heeft over verminderde effectiviteit in de stop-arm.

Minder venetoclax, gelijke werking? De HOVON 171-studie bij AML

Niet alle studies rond passend medicatiegebruik draaien om volledig stoppen met medicatie. Soms zit de winst in slimmer doseren. Dat is ook het uitgangspunt van HOVON 171, een fase-2-studie bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML). Gekeken wordt of toevoeging van een middel dat de afbraak van venetoclax remt, een lagere dosering mogelijk maakt met behoud van effectiviteit.

Voor AML-patiënten die onvoldoende fit zijn voor intensieve behandeling (meestal ouderen) is de combinatie van azacitidine met venetoclax de afgelopen jaren de standaard geworden. Deze behandeling is minder intensief en leidde in de internationale Viale-A-studie tot een duidelijke overlevingswinst ten opzichte van azacitidine alleen.^{2,3} Een deel van de patiënten knapt zelfs zodanig op dat een curatieve behandeling in het vervolgtraject weer een optie wordt.

De HOVON 171-studie onderzoekt of de dosering venetoclax veilig kan worden verlaagd door bij "niet-fitte" AML-patiënten cobicistat toe te voegen. Het relatief dure geneesmiddel Venetoclax wordt in de lever afgebroken door het enzym CYP3A4. Door gelijktijdige toediening van cobicistat, dat dit enzym remt maar zelf geen antikankerwerking heeft, stijgt de bloedspiegel van venetoclax. Daardoor kan, en moet zelfs, de dosis venetoclax sterk worden verlaagd. 'We geven patiënten aanzienlijk minder venetoclax, terwijl de werkzame spiegel behouden blijft', aldus internist-hematoloog dr. Janine Van Elssen, lokale *principal investigator* bij Maastricht UMC+.

'We geven aanzienlijk minder venetoclax, terwijl de werkzame spiegel behouden blijft'

De studie is eenarmig en vergelijkt de uitkomsten met historische cohorten. Primaire uitkomstmaten zijn de farmacokinetiek van venetoclax, de praktische toepasbaarheid van de combinatie met cobicistat en het therapeutisch effect. Een belangrijke voorwaarde is dat de behandeling praktisch uitvoerbaar blijft, omdat patiënten met AML vaak meerdere medicijnen gebruiken. Vooral interacties met andere middelen die het CYP3A4-enzym beïnvloeden, vragen zorgvuldige monitoring.

Naast doseringsverlaging staat het HOVON 171-protocol ook toe, venetoclax korter per behandelcyclus te geven. Waar het in de VIALE-A-studie oorspronkelijk 28 dagen per cyclus werd toegediend, mag bij goede respons worden teruggegaan naar 21, 14 of zelfs 7 dagen.⁴ Dat vermindert de belasting voor het beenmerg en verkleint de kans op infecties, zonder dat de effectiviteit zichtbaar afneemt. 'We leren zo niet alleen hoe we goedkoper, maar ook gericht en mogelijk veiliger kunnen behandelen', aldus Van Elssen. De studie is geïnitieerd vanuit het UMC

Groningen, met prof. dr. Gerwin Huls als hoofdonderzoeker. Ze wordt uitgevoerd binnen de HOVON en gefinancierd vanuit de zogeheten Transformatiedeel dure geneesmiddelen, waarbij zorgverzekeraars geld beschikbaar stellen voor onderzoek dat aansluit op een van de doelstellingen van het Integraal Zorgakkoord (IZA). In totaal nemen 19 ziekenhuizen in Nederland deel. De inclusie is in januari 2024 begonnen.

De eerste ervaringen zijn voorzichtig positief, al zijn er nog geen analyses verricht op het therapeutisch effect. Als de HOVON 171 inderdaad laat zien dat lagere doseringen venetoclax bij combinatietherapie even effectief zijn, kan dat verstrekkende gevolgen hebben: niet alleen voor AML, maar ook voor andere ziektebeelden waarbij dit middel wordt gebruikt. Doordat dit botst met marktprikkels, staat cobicistat nu helaas onder druk om van de markt te verdwijnen.

Pakketbeheer: focus op waarde voor de patiënt

Stop- en afbouwstudies raken aan een bredere discussie over betaalbaarheid van de oncologische zorg. In een recent advies over pakketbeheer bij (neo-)adjuvante oncologische geneesmiddelen roept Zorginstituut Nederland zorgverzekeraars en beleidsmakers op, kritischer te kijken naar de daadwerkelijke meerwaarde van dure geneesmiddelen; niet alleen qua overleving, maar ook qua levenskwaliteit.⁵

Behandelingen automatisch blijven vergoeden vanuit het basispakket zolang ze blijven "werken" vindt het Zorginstituut als argument onvoldoende. Er moet nadrukkelijker worden gekeken naar relevante uitkomsten voor patiënten, naar bijwerkingen en naar de vraag of langdurige of intensieve behandeling altijd nodig is. Stop- of minderstudies zullen niet snel door farmaceuten gefinancierd worden. De drie hier besproken voorbeelden laten zien dat het met andere financieringsmodellen toch mogelijk is om dergelijk onderzoek op te zetten.

GEÏNTERVIEWDEN

Dr. Rogier Mous

is internist-hematoloog in het UMC Utrecht en lid van de HOVON CLL-werkgroep. Tot voor kort was hij lid van de Wetenschappelijke Adviesraad – Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) van Zorginstituut Nederland.

Febe Smits

arts-onderzoeker (Amsterdam UMC) is als promovendus verbonden aan de HOVON 174.

Maarten Seefat

arts-onderzoeker (Amsterdam UMC) was betrokken bij de opzet van de HOVON 174.

Dr. Janine Van Elssen

arts-onderzoeker is als internist-hematoloog bij Maastricht UMC+ met name betrokken bij de klinische zorg voor AML- en MM-patiënten. In haar onderzoek staat het verbeteren van de behandeling van deze ziekten centraal, met een focus op beter begrip en optimalisatie van het immuunsysteem.

Referentie(s)

1. www.youtube.com/watch?v=6XPz3Sfpfc.
2. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
3. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2024;99(4):615-24.
4. Gangat N, Tefferi A. Venetoclax schedule in AML: 7 vs 14 vs 21 vs 28 days. *Blood Cancer J*. 2025;15(1):56. 5
www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/10/01/pakketbeheer-neoadjuvante-oncologische-geneesmiddelen.

Auteur

Diana de Veld

Over de auteur

Diana de Veld, wetenschapsjournalist

Printdatum

27 maart 2026

E-pubdatum

26 maart 2026

ISSN print

2405-6677

ISSN online

2468-2233