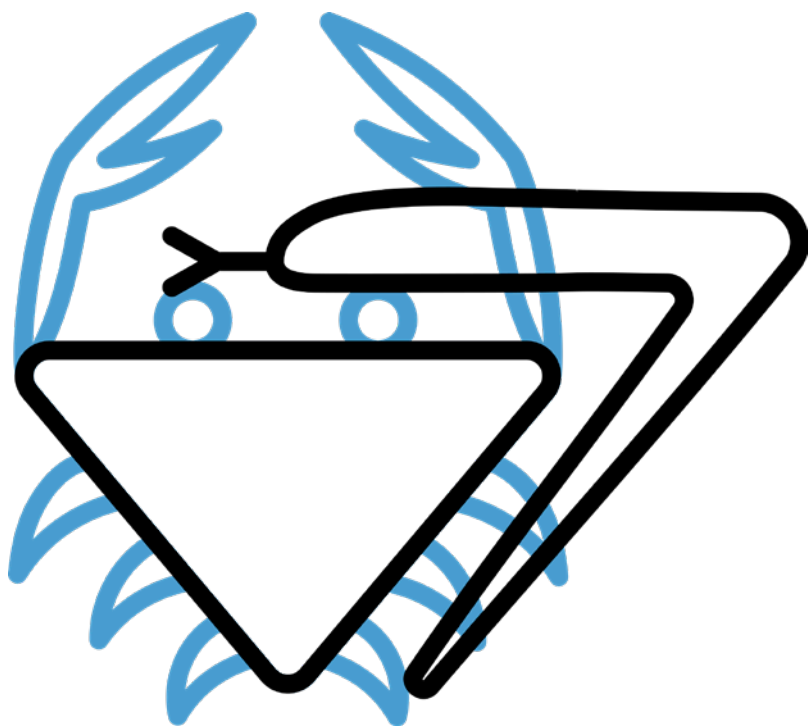




rijksuniversiteit  
groningen



**Prof. dr. Frank Jansman**



Afstellen en afstemmen  
van geneesmiddelen  
bij kanker

Oratie

12 mei 2023





Afstellen en afstemmen van geneesmiddelen bij kanker



# Afstellen en afstemmen van geneesmiddelen bij kanker

Oratie uitgesproken door

**Prof. dr. Frank Jansman**

op 12 mei 2023

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
**Klinische Farmacie, in het bijzonder in de oncologie**

aan de

**Faculty of Science and Engineering**

Rijksuniversiteit Groningen



rijksuniversiteit  
groningen

Uitgegeven door University of Groningen Press  
Broerstraat 4  
9712 CP Groningen  
<https://ugp.rug.nl/>

Voor het eerst gepubliceerd in Nederland © Frank Jansman

Omslagontwerp en opmaak: LINE UP boek en media bv | Riëtte van Zwol  
Illustraties: Frank Jansman, tenzij anders aangegeven  
Illustratie voorkant: Judy Ballast  
Auteursfoto: Bert de Graaf

DOI: <https://doi.org/10.21827/643548525db3c>



Dit werk is verschenen onder de Creative Commons-licentie: NietCommercieel-GeenAfgeleideWerken 4.0 Internationaal (CC BY-NC-ND 4.0). De volledige licentievooraarden zijn beschikbaar op [creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode)

Leden van het College van Bestuur,  
zeer geachte aanwezigen,

Met de krab als symbool voor kanker en de slang met schaal voor farmacie, is de titel van mijn oratie 'Afstellen en afstemmen van geneesmiddelen bij kanker'. Dit is een delicaat proces. Mogelijke voordelen en schade die tijdens de behandeling kunnen optreden moeten tegen elkaar worden afgewogen. Het is dikwijls balanceren op een koord. Ook moeten we voortdurend zicht houden op het behandelingsdoel, dat in de loop van de tijd kan veranderen. Dit vereist een zorgvuldige begeleiding en sturing.

Om dit te illustreren wil ik starten met een patiëntcasus waarbij een onvoorziene wisselwerking of interactie tussen geneesmiddelen plaatsvond.

Bij een patiënt werd een tumor aangetroffen. Hierop is de tumor chirurgisch met succes verwijderd. Maar de CT-scans laten longmetastasen of uitzaaiingen zien, die na verloop van tijd progressie vertonen, dat wil zeggen dat groei van de uitzaaiingen wordt gezien.

De patiënt krijgt dan het anti-kankergeneesmiddel sunitinib. De uitzaaiingen reageren op sunitinib en nemen snel in omvang af. De keerzijde is dat de patiënt bijwerkingen ondervindt, maar die zijn beheersbaar.

Enige tijd later krijgt de patiënt te maken met epileptische aanvallen. Hiervoor wordt behandeling met een anti-epilepticum



fenytoïne gestart. Een maand later wordt een bijzonder fenomeen waargenomen: alle bijwerkingen van sunitinib zijn verdwenen, maar tegelijkertijd beginnen de uitzaaiingen te groeien en verslechtert de toestand van patiënt.

Wat is hier gebeurd? Welnu, sunitinib wordt door de lever in twee stappen omgezet in inactieve of niet-werkzame producten. Deze omzettingen vinden plaats onder invloed van het enzym CYP3A4. Toevoeging van het anti-epilepticum fenytoïne veroorzaakt een versterking van de CYP3A4-enzymactiviteit. Het gevolg hiervan is dat de omzetting van sunitinib wordt versneld en de concentratie van het actieve geneesmiddel vermindert. Feitelijk heeft het geneesmiddel tegen epilepsie het geneesmiddel tegen kanker onwerkzaam gemaakt. Na deze ontdekking stelt de ziekenhuisapotheker voor om fenytoïne te vervangen door een ander anti-epilepticum. De tumoruitzaaiingen nemen weer af en de patiënt knapt weer op.

Deze casus laat zien dat in het behandelingstraject van kanker allerlei aanpassingen worden uitgevoerd. Dat geldt zowel voor de antikankergeneesmiddelen als voor andere geneesmiddelen. Dit zijn bijvoorbeeld pijnstillers, middelen tegen misselijkheid of een anti-epilepticum zoals in de casus, of geneesmiddelen die de patiënt al langer gebruikt. Het resultaat staat of valt met op maat gesneden behandeling op geleide van patiënten- en ziektekenmerken. De apotheker, ziekenhuisapotheker en klinisch

farmacoloog spelen een sleutelrol in de farmaceutische zorg van de patiënt met kanker. Ik heb de ambitie om met de aanvaarding van de leerstoel oncologische farmacie deze rol te versterken en daarmee de zorg te verbeteren. Hiervoor ga ik inzetten op onderzoek, onderwijs, opleiding en de valorisatie hiervan.

## **Context**

In oktober vorig jaar verscheen het rapport 'Kanker in Nederland: Trends & prognoses tot en met 2032' van het Integraal Kankercentrum Nederland.<sup>[1]</sup> Hierin staat dat het jaarlijkse aantal kankerdiagnoses in Nederland naar verwachting zal stijgen van 118.000 in 2019 naar 156.000 in 2032. Dit betekent dat in 2032 gemiddeld 18 mensen per uur de diagnose kanker krijgen. De belangrijkste oorzaken hiervan zijn vergrijzing en bevolkingsgroei, maar ook veranderingen in levensstijl en verbeterde diagnostiek. Er is een opvallende stijging van kankersoorten die gerelateerd zijn aan overgewicht, zoals lever-, nier- en galwegkanker. Huidkanker neemt naar verwachting de komende 10 jaar met 40% toe. Tegenover deze getallen staat het goede nieuws dat de overleving verbetert. Was 30 jaar geleden nog 56% van de vrouwen en 42% van de mannen 5 jaar na kankerdiagnose nog in leven, nu geldt dat voor 70% van de vrouwen en 66% van de mannen.

Bij sommige kankersoorten is de overlevingskans spectaculair toegenomen. Zo is 5 jaar na diagnose van een plasmaceltumor

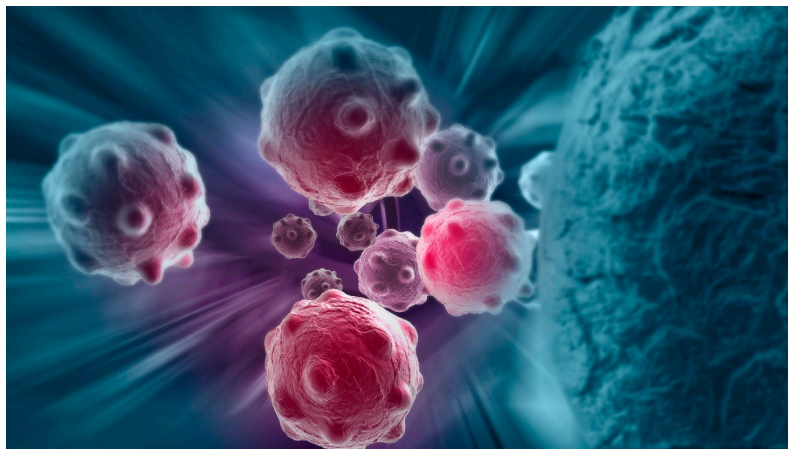
60% van de patiënten nog in leven, tegenover 30% in de jaren negentig van de vorige eeuw. Bij andere kankersoorten is de afgelopen decennia weinig winst geboekt. Zo schommelt de kans om 5 jaar na diagnose blaaskanker nog in leven te zijn, al 30 jaar rond 70-75% en bij maagkanker rond 20%. Door het meer voorkomen van nieuwe gevallen van kanker, ook wel incidentie genoemd, en door de verbeterde overleving zullen er in 2032 naar schatting 1,4 miljoen Nederlanders zijn die ooit de diagnose kanker hebben gekregen.

Volgens een ander rapport van het Integraal Kankercentrum Nederland met de titel 'Uitgezaaide kanker in beeld' uit 2020 is de mediane overleving bij uitgezaaide kanker in 10 jaar tijd met slechts 1 maand verlengd.<sup>[2]</sup> Medisch oncoloog prof. Gabe Sonke toonde vorig jaar in zijn oratie dat de bestedingen aan anti-kankermiddelen in 10 jaar zijn vertienvoudigd van 300 miljoen tot 3 miljard euro.<sup>[3]</sup> Terwijl het aantal patiënten dat 5 jaar na de kankerdiagnose nog leeft, in die periode maar met 8% is gestegen.

We zien dat wetenschappers, zorgprofessionals, beleidsmakers en media zich verdringen op zoek naar oplossingen voor dit probleem. Het moge duidelijk zijn: de behandeling van kanker is een geweldige uitdaging.

Voor de individuele behandeling van kanker is een belangrijk aandachtspunt de fragiele balans tussen effectiviteit en toxiciteit van antikankergeneesmiddelen ofwel werkzaamheid tegenover bijwerkingen. De werkzaamheid manifesteert zich als afname van de tumor met genezing of verlenging van de levensduur. Andere effecten zijn vermindering van symptomen en verbetering van kwaliteit van leven. Zo is de overlevingsduur van gemetastaseerde of uitgezaaide dikkedarmkanker toegenomen van een halfjaar in de jaren zestig van de vorige eeuw, tot ruim 2 jaar met de nieuwste combinatietherapieën. Dat is een mooi resultaat. Deze cijfers zijn sterk afhankelijk van het tumortype. Bij uitgezaaide kleincellige longkanker bijvoorbeeld is de overleving met 7 maanden veel korter. De keerzijde van behandeling zijn de bijwerkingen van de antikankergeneesmiddelen. Deze zijn aanzienlijk. Het optreden van ernstige en levensbedreigende bijwerkingen varieert van 5-15% bij de nieuwe immunotherapie tot zelfs 50% bij behandeling met bepaalde klassieke chemotherapie of combinaties van middelen. Dit stelt dus hoge eisen aan de behandeling met antikankergeneesmiddelen, zeker bij toepassing als adjuvante of aanvullende behandeling na eerdere chirurgische behandeling of bestraling. Deze nabehandeling wordt meestal ingezet als risicoreductie voor terugkeer van de ziekte, anders gezegd 'voor de zekerheid'. Dit is een enigszins hachelijk experiment, omdat je niet weet of de ziekte na de voorgaande behandeling al volledig was verdwenen. Er kunnen wel of geen micrometastasen

achtergebleven zijn, met een diameter van 0,2-2 mm, die met de beeldvormende technieken niet worden gezien.<sup>[4]</sup> Mogelijk is een nabehandeling, die wel ernstige bijwerkingen kan geven, dus overbodig.

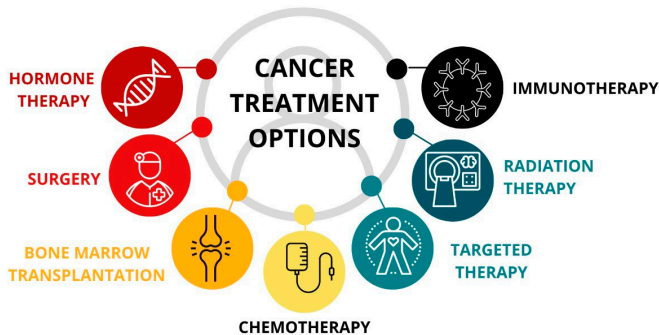


Figuur 1 (Micro)metastasen

(<https://www.istockphoto.com/nl/foto/cancer-cell-gm522519497-50777500>  
vitanovski / istock)

Voor de context schets ik als laatste de verschillende typen geneesmiddelen bij de behandeling van kanker. Deze lenen zich in mijn optiek alle voor een betere sturing. We kennen de hormoontherapie tegen de werking van natuurlijke hormonen om de ontwikkeling van kankercellen te verhinderen, bijvoorbeeld anti-oestrogenen bij borstkanker en anti-androgenen bij prostaatkanker. Dan is er de klassieke chemotherapie die kankercellen doodt of hun groei beperkt. Vaak gaat de toediening van deze chemotherapie via een infuus, maar soms ook oraal.

Vanaf begin deze eeuw hebben we de beschikking over de doelgerichte of targeted therapie die specifiek bindt aan een doelwit. Dit doelwit komt vooral voor bij kankercellen en het effect daarop is ook het grootst. Immuuntherapie is een behandeling die het afweersysteem van de patiënt aanmoedigt om kanker aan te vallen. De therapie richt zich dus niet rechtstreeks tot de kankercellen zelf, zoals chemo- of radiotherapie, maar werkt samen met het eigen immuunsysteem om deze op te ruimen.



Figuur 2  
<https://ebismedical.com/cancer-treatments/>

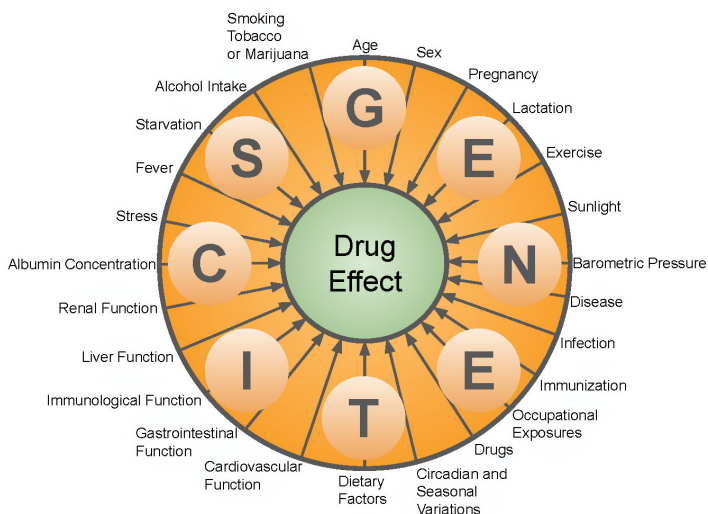
Ook zijn er geneesmiddelen gericht op bijwerkingen of ziekteverschijnselen. Dit zijn bijvoorbeeld middelen tegen misselijkheid en braken en pijnstillers waaronder opioïden.

## Onderzoek

Ons onderzoek bestaat uit drie lijnen, te beginnen met klinisch farmacologisch onderzoek. Dit richt zich enerzijds op de lotgevallen van het geneesmiddel in het lichaam van toediening

tot uitscheiding. We noemen dit de farmacokinetiek. Een ander onderdeel van de farmacologie is de farmacodynamiek, die gaat over het effect of de werking van het geneesmiddel op lichaam en ziekte.

De farmacologie van een geneesmiddel wordt beïnvloed door diverse factoren. Te onderscheiden zijn genetische factoren, fysiologische factoren en omgevingsfactoren. Voorbeelden zijn leeftijd en geslacht van de patiënt, en lever- en nierfunctie. Andere zijn ziektekenmerken en roken, voeding en gebruik van andere geneesmiddelen, kruidenmiddelen en supplementen.<sup>[5]</sup> Het is van belang om bij elke patiënt de toe te dienen dosering individueel af te stellen, rekening houdend met deze factoren.



Figuur 3 Modified from Vesell ES. Pharmacol Ther 1989

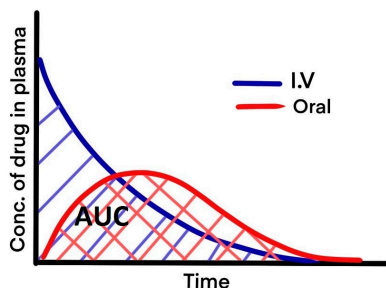
Ik zal twee voorbeelden van ons klinisch farmacologisch onderzoek toelichten.

Veruit de meeste chemotherapie wordt gedoseerd op body surface area BSA, de lichaamsoppervlakte. Deze BSA wordt afgeleid van het gewicht en de lengte van de patiënt. Dit is sinds decennia de standaardpraktijk. De veronderstelling is dat de dosis dan beter aansluit bij de individuele patiëntkarakteristieken in vergelijking met een vaste, zelfde dosering voor elke patiënt. Deze wijze van doseren zou minder kans geven op bijwerkingen met behoud of verbetering van effectiviteit. In de praktijk valt dit soms tegen omdat toch aanzienlijke bijwerkingen optreden of omdat de werking van de chemotherapie onvoldoende is. Het doseren op BSA wordt steeds meer ter discussie gesteld: is dit gebaseerd op wetenschap of op een mythe of is het simpelweg een gewoonte?<sup>[6]</sup>

Rien Hoge heeft onderzocht of we beter kunnen doseren op andere antropometrische parameters, en wel het totale lichaamsgewicht, Total Body Weight (TBW), of het vetvrije lichaamsgewicht, Lean Body Mass (LBM).<sup>[7]</sup> Het vetvrije lichaamsgewicht is het verschil tussen totaal lichaamsgewicht en gewicht van lichaamsvet. Een ander idee was doseren met een vaste dosis, zoals we bij de meeste niet-antikankergeneesmiddelen doen. Denk aan paracetamol, dat in dezelfde dosis van 500 mg aan volwassenen wordt gegeven.

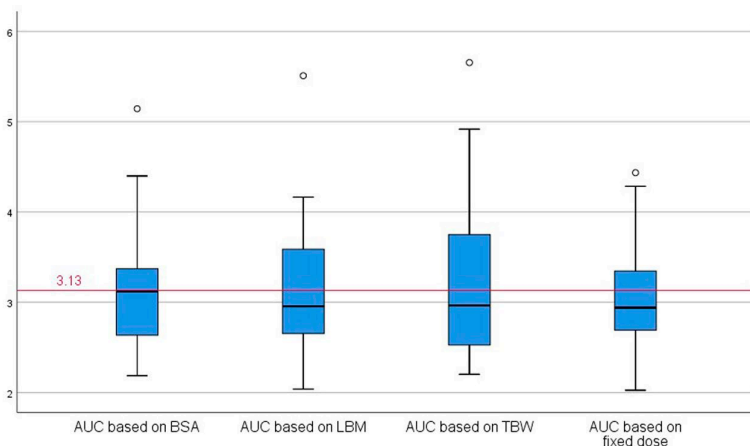


Voor dit onderzoek hebben we bij prostaatkankerpatiënten voor chemotherapie met docetaxel gekeken wat de invloed is van de wijze van doseren op de concentratie en het verloop daarvan in het bloed. In figuur 4 is de concentratie van het geneesmiddel uitgezet tegen de tijd voor intraveneuze toediening, zoals het onderzochte docetaxel, en voor orale toediening. De blootstelling aan een geneesmiddel wordt weerspiegeld in de oppervlakte onder de curve, de Area Under the Concentration time curve (AUC).



Figuur 4

We vonden in dit onderzoek dat het voor de grootte en de variatie van de AUC niet wezenlijk uitmaakt op welke wijze je doseert. In figuur 5 is dit weergegeven, vanaf de linkerzijde met traditioneel doseren op lichaamsoppervlakte BSA tot doseren met een vaste dosis aan de rechterzijde. De waarden verschillen niet significant van de gemiddelde waarde van 3.13 bij doseren op BSA.



Figuur 5 Ther Drug Monitor 2022;44(6):755-61

Wellicht kan aanpassing naar een vaste dosis, metingen en berekeningen van BSA of andere parameters overbodig maken, medicatiefouten verminderen en kosten besparen, met met vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingen.

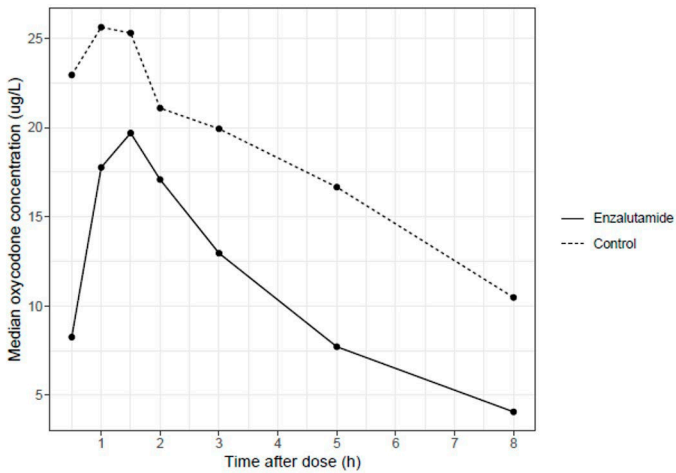
Diverse recente en lopende onderzoeken naar immunotherapie bij longkanker wijzen uit dat we door dergelijke aanpassing van doseringen of hybride doseringen, een deel op lichaamsgewicht en een deel een vaste dosis, per ziekenhuis enkele tonnen euro's kunnen besparen. Dit hybride doseren is inmiddels in diverse Nederlandse ziekenhuizen ingevoerd.<sup>[8,9]</sup>

Ander onderzoek is gericht op symptomen van kanker en bijwerkingen van behandeling. Hiervoor wil ik het onderzoek van Suzan Detert Oude Weme en Lotte Hulskotte naar het opioïde oxycodon onder de aandacht brengen. Het middel krijgt veel media-aandacht door de verslavingsproblematiek in de vs met een dubieuze rol van de producent. Niettemin is oxycodon, evenals morfine, een effectief middel bij de preventie en behandeling van pijn bij patiënten met kanker. Oxycodon wordt in het lichaam door verschillende enzymen omgezet. Daarbij is oxycodon gevoelig voor interacties met andere middelen die de effectiviteit en bijwerkingen kunnen beïnvloeden. Een veel gebruikt geneesmiddel bij prostaatkanker is enzalutamide. Wanneer oxycodon gelijktijdig wordt gegeven met enzalutamide, wordt oxycodon sneller omgezet in minder of niet werkzame producten. Hierdoor wordt de pijnstillende werking van oxycodon door enzalutamide sterk verminderd, waardoor de patiënt meer oxycodon nodig heeft.

Dit hebben we onderzocht bij patiënten met prostaatkanker, waarbij we een groep patiënten die enzalutamide gebruikte, vergeleken met een groep die geen enzalutamide gebruikte.<sup>[10]</sup> Aan beide patiëntengroepen gaven we in dit onderzoek oxycodon (figuur 6).



Figuur 6



Figuur 7

In figuur 7 is het concentratieverloop van oxycodon bij de twee groepen patiënten weergegeven. De onderste lijn toont de concentraties met gelijktijdig gebruik van enzalutamide en de

bovenste zonder gebruik van enzalutamide. Hieruit blijkt dat de concentratie oxycodon sterk wordt beïnvloed door het anti-kankermiddel enzalutamide. De afname van de blootstelling aan oxycodon is bijna 50%.

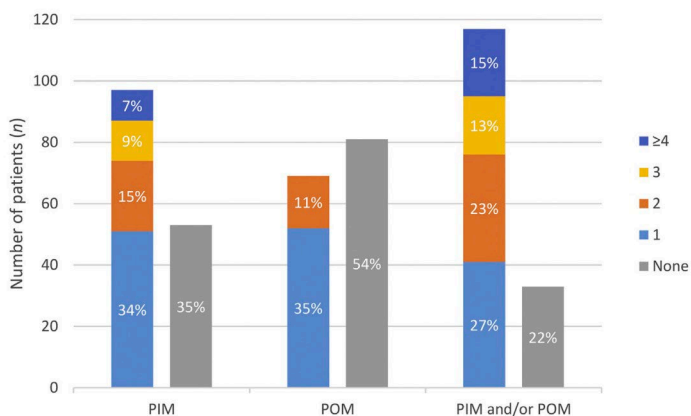
Wat is nu de consequentie van deze interactie? De patiënten die enzalutamide gebruiken, hebben meer oxycodon nodig voor een effectieve pijnbestrijding. Omgekeerd kan de interactie ernstige risico's met zich meebrengen. Wanneer bij een patiënt die beide middelen gebruikt, de enzalutamide wordt gestopt, zal de oxycodonconcentratie en -blootstelling toenemen en ontstaat een relatieve overdosering. Een van de verschijnselen die dan kan optreden is ademhalingsdepressie. We bevelen daarom aan om bij enzalutamidegebruikers de pijn te behandelen met morfine in plaats van oxycodon.

Dit waren voorbeelden van klinisch farmacologisch onderzoek, dat we zullen uitbreiden.

De tweede onderzoekslijn betreft het beoordelen en aanpassen van het gehele palet aan geneesmiddelen dat de patiënt met kanker gebruikt. Refererend aan de titel van de oratie noem ik dit het afstemmen van geneesmiddelen bij kanker.

Fianne van Loveren en Inge van Berlo hebben onderzoek gedaan bij 150 patiënten met kanker van 65 jaar en ouder in

het Deventer Ziekenhuis.<sup>[11]</sup> Deze patiënten bleken gemiddeld 11 geneesmiddelen te gebruiken. Dat zijn er veel en wordt dan ook aangeduid met polyfarmacie. De onderzoekers zochten naar PIMS en POMs: potential inappropriate medications en potential omitted medications. Dat zijn geneesmiddelen die ongewenst zijn bij de betreffende patiënt en geneesmiddelen die ontbreken. Zij vonden bij een kleine 100 van de 150 patiënten in het onderzoek een of meer PIMS en bij 69 patiënten een of meer POMs. Samen werd bij maar liefst 78% van de patiënten met kanker een of meer PIMS en/of POMs geregistreerd, dus ongewenste of ontbrekende geneesmiddelen (figuur 8). De PIMS en POMs werden vervolgens in de meeste gevallen bevestigd door de behandelend arts met aanpassing van de behandeling.



Figuur 8. J Geriatr Oncol 2021;12(1):80-4

Voor het identificeren van de PIMS en POMS werden STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions)- en START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)-criteria gebruikt, die zijn ontwikkeld door Engelse en Ierse experts in geriatrische farmacotherapie.<sup>[12]</sup> Deze criteria kunnen we allicht aanpassen naar meer specifieke criteria voor oncologische patiënten. Ook gaan we de invloed van de medicatiebeoordelingen en aanpassingen in de medicatie op uitkomsten van de behandeling van de patiënt in kaart brengen. Denk hierbij aan uitkomsten als overleving, bijwerkingen, kwaliteit van leven en kosten. Dit onderzoek zullen we in bestaande en in nieuwe samenwerkingsverbanden voortzetten.

Door onze bevindingen en de gegevens die we uit de literatuur kennen, is mijn idee om bij patiënten met kanker een medicatiebeoordeling uit te voeren, zowel bij patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen als bij patiënten op de dagbehandeling, waar de meeste antikankergeneesmiddelen worden toegediend. Op dit moment vindt bij deze patiënten meestal slechts een medicatieverificatie plaats. Dit is controle van een actueel en waarheidsgetrouw medicatieoverzicht. Maar starten van een antikankerbehandeling is een uitgelezen moment om de medicatie integraal te evalueren en aan te passen. Dit is een medicatiebeoordeling. Hierbij kunnen nieuwe geneesmiddelen worden toegevoegd die gewenst zijn bij de betreffende patiënt. Ook kunnen geneesmiddelen die ongewenst zijn, worden

gestopt. De medicatiebeoordeling kan door de poliklinische apotheker en ziekenhuisapotheker worden uitgevoerd. De patiënt met kanker heeft hier recht op. Behandeling van de oncologische patiënt is een hoogrisicoproces dat een zorgvuldige begeleiding van de medicatie verdient.

De onderzoeken naar PIMS en POMS en de eerder beschreven klinisch farmacologische onderzoeken lenen zich uitstekend voor uitvoering in topklinische ziekenhuizen, zoals het Deventer Ziekenhuis. Deze ziekenhuizen zijn gericht op hooggekwalificeerde zorg aan grotere patiëntenstromen en vormen daarmee een passende omgeving voor wetenschappelijke vraagstellingen. Dit is een belangrijke toevoeging aan het onderzoek in de universitaire medische centra op specialistische gebieden. Onze samenwerkingsverbanden met het UMC Groningen, het Radboudumc en het Erasmus MC laten dit in diverse onderzoeken en publicaties zien.

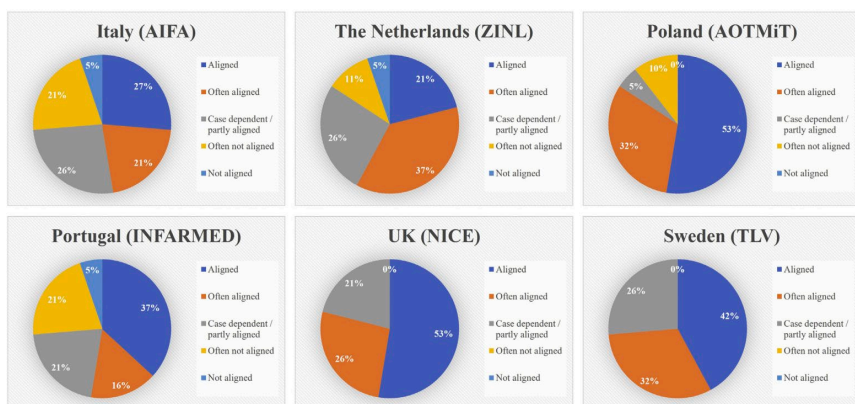
De derde onderzoekslijn waar we ons mee bezighouden, heeft te maken met de toegankelijkheid en kosteneffectiviteit van nieuwe anti-kankergeneesmiddelen.

Voordat een nieuw geneesmiddel op de markt wordt toegelaten, moet bepaalde informatie en bewijsvoering worden aangeleverd door de farmaceutische industrie. In Europa vindt de beoordeling plaats door de European Medicines Agency, de EMA. Na



goedkeuring door de EMA worden de prijs en de vergoeding op nationaal niveau bepaald door Health Technology Assessment (HTA)-instanties. De nationale HTA stelt deze vast aan de hand van eigen bewijsvoering. In samenwerking met prof. Maarten Postma heeft Sharon Wolters de vereiste bewijsvoering voor oncologische middelen in diverse Europese landen afgezet tegen die voor de European Medicines Agency.<sup>[13]</sup> De gekozen Europese landen hebben een representatieve spreiding over Europa.

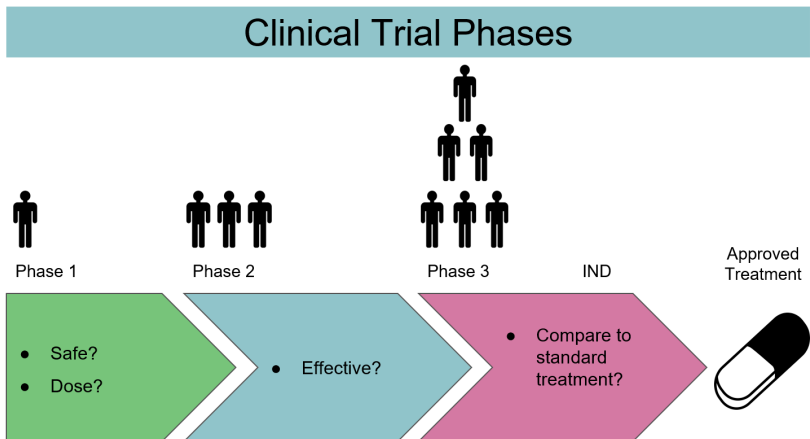
In figuur 9 is de overeenstemming met de bewijsvoering van de EMA per land afgebeeld, waarbij de donkerblauwe en oranje taartdelen een sterke mate van overeenstemming laten zien en de overige kleuren juist niet. Uit ons onderzoek komen suggesties om de vereiste bewijsvoeringen voor introductie van



Figuur 9 Value Health 2022;25(12):1958-66

nieuwe middelen op de markt te stroomlijnen. We denken dat hierdoor de toegankelijkheid van nieuwe oncologische middelen voor patiënten kan worden verbeterd.

In klinisch onderzoek dat nodig is om een geneesmiddel op de markt te brengen, onderscheiden we drie fasen (figuur 10). In de eerste fase wordt het geneesmiddel voor het eerst aan de mens toegediend en worden de veiligheid en optimale dosis vastgesteld. In fase 2 wordt de werkzaamheid van het geneesmiddel getest. In fase 3 worden de werkzaamheid en veiligheid vergeleken met de huidige standaardbehandeling van de betreffende ziekte. Uiteindelijk komt het geneesmiddel ter beschikking op de markt voor toepassing bij patiënten.



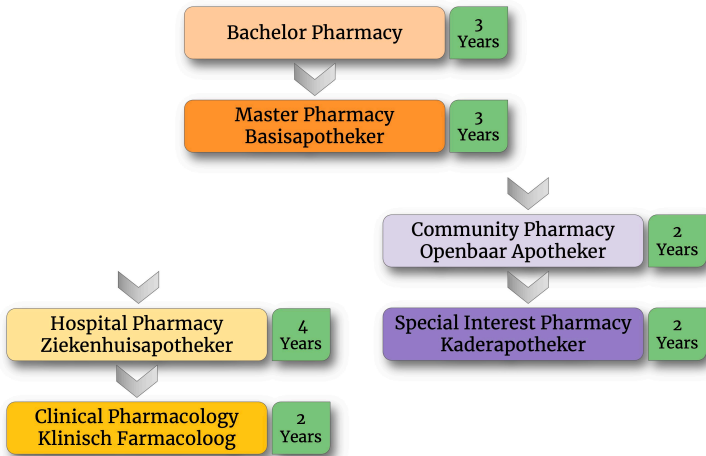
Figuur 10

We weten uit de literatuur dat de patiënten- en ziektekenmerken van deelnemers aan de klinische onderzoeken niet geheel overeenkomen met die na registratie van het geneesmiddel. Zo kan bijvoorbeeld de geselecteerde leeftijdsgroep in klinisch onderzoek kleiner zijn dan in de uiteindelijke klinische praktijk. Ook kan de standaardbehandeling in klinisch onderzoek per land afwijken en niet precies overeenkomen met wat in Nederland de standaardbehandeling is. Het gevolg is dat de onderzoeksresultaten van de experimentele behandeling te gunstig of ongunstig kunnen afsteken tegen de standaardbehandeling. Met prof. Eelko Hak analyseren we deze verschillen. Ook zullen we uitkomsten van de behandeling in klinische onderzoeken en na marktintroductie naast elkaar zetten. Hiervoor gebruiken we de gegevens van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek. Dit is een onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie die ongeveer 80% van alle vroege fase-onderzoeken in Nederland beoordeelt.

Ik heb enkele voorbeelden gepresenteerd uit de onderzoeklijnen. Deze zullen zich verder ontwikkelen met bestaande en nieuwe promovendi.

## Onderwijs en opleiding Farmacie

De onderwijs- en opleidingsfasen en functies zijn weergegeven in figuur 11.



Figuur 11

Na de bachelorfase kiest de student in de masterfase voor een opleiding tot farmaceutisch onderzoeker of tot basisapotheker. De basisapotheker kan zich specialiseren in een tweejarige vervolgopleiding tot openbaar apotheker. Als de openbaar apotheker zich wil verdiepen en een regionale spilfunctie ambieert op een bepaald gebied, kan hij of zij de tweejarige deeltijdopleiding tot kaderapotheker volgen. Deze kan hier kiezen voor een van de inhoudelijke expertisegebieden COPD/Astma, Hart- en vaatziekten, Diabetes of Kwetsbare ouderen.

De apotheker die voor een carrière in het ziekenhuis kiest, kan zich specialiseren in een vierjarige registratieopleiding tot ziekenhuisapotheker. Daarna kan voor de tweejarige opleiding tot klinisch farmacoloog worden geopteerd. Deze kan ook worden gevolgd met een vooropleiding tot een medisch specialisme, bijvoorbeeld interne geneeskunde, oncologie of geriatrie.

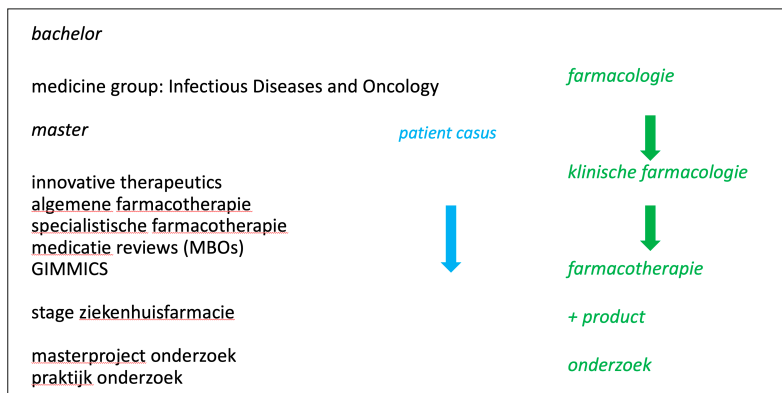
In de bachelorfase van de studie farmacie wordt vooral een fundamentele wetenschappelijke basis gelegd in de natuurwetenschappen. Er wordt aandacht gegeven aan moleculaire mechanismen en aan de samenhang tussen ziekten en ontregelingen in celbiologie en fysiologie. Deze bieden kansen voor farmacologische interventies. Ook wordt inzicht verschaft in eigenschappen van grond- en hulpstoffen en bereidings- en analysetechnische aspecten. Deze basis is noodzakelijk om de werking en ontwikkeling van geneesmiddelen te doorgronden. Recent werd dat nog eens duidelijk tijdens de COVID-pandemie. De farmacie slaagde erin om binnen een halfjaar een effectief vaccin tegen deze levensbedreigende ziekte te ontwikkelen. In de kliniek bleek de rol van de ziekenhuisapotheker bij bereidingen en bepalen van de optimale therapie essentieel te zijn tijdens voortschrijdend inzicht in een tot dan toe onbekend ziektebeeld. Dit rechtvaardigt dat de opleiding Farmacie een sterke fundamenteel natuurwetenschappelijke basis behoudt. De huidige verdieping en uitbreiding van samenwerking met de opleiding Geneeskunde hoeven dit niet in de weg te staan, maar kunnen

dit juist versterken. Deze interprofessionele samenwerking ontwikkelt zich vooral in de masterfase van de opleiding als belangrijke voorbereiding op de klinische praktijk na afstuderen.

Vooraf de resultaten van wetenschappelijk onderzoek brengen het prestige van universiteiten en onderzoekers voor het voetlicht. Daarom wordt hier veel aandacht aan besteed en dit levert ook belangrijke innovaties op. Voorwaarde voor goed onderzoek en competente beroepsuitoefening is een zich ontwikkelend onderwijs- en opleidingscurriculum. Hier wordt door de opleiding Farmacie in Groningen veel energie in gestoken met aansprekende resultaten, zoals de nationaal en internationaal overgenomen Pharmacy Game GIMMICS.<sup>[14]</sup> Deze houdt in het runnen van een gesimuleerde apotheek door apothekers in opleiding om nieuwe vaardigheden op te doen. Ik ben blij dat ik de gelegenheid heb gekregen om een leerlijn oncologie aan het curriculum toe te voegen voor de bachelor- en masterfase farmacie, in afstemming met de programmadirecteur van de bachelorfase dr. Herman Woerdenbag en van de masterfase prof. Katja Taxis. Het doel hiervan is om de student gedurende de gehele studie in te wijden in dit onderwerp, waar ook de hemato-oncologie en palliatieve geneeskunde deel van uitmaken. In de leerlijn krijgt de student vanaf een vroeg stadium in de bachelorfase voorbeelden aangereikt uit de klinische praktijk van apotheker en ziekenhuisapotheker. Dit inzicht kan de student helpen om een keuze te

maken voor vakken en richtingen binnen de studie en voor een uiteindelijke werkomgeving.

De leerlijn oncologie ontwikkelt zich longitudinaal als onderdeel van diverse vakken van pathofysiologie naar farmacologie in de bachelorfase, en naar klinische farmacologie en farmacotherapie in de masterfase (figuur 12). Er wordt tijdens dit verloop steeds meer aandacht besteed aan patiëntcasuïstiek. In de laatste fase van de opleiding zit de oncologie sterk verweven in de farmaceutische patiëntenzorg. In de leerlijn is ook de nodige aandacht voor productkennis- en ontwikkeling en natuurlijk het wetenschappelijk onderzoek.



Figuur 12 Oncologische farmacie longitudinaal aan de rug

Wanneer de student zich na afstuderen gaat specialiseren als ziekenhuisapotheker, komt de oncologie ruim aan bod in de

registratieopleiding. Met complexe bereidingen, aanzienlijke risico's en hoge kosten speelt de oncologie een centrale rol binnen de ziekenhuisfarmacie.

Op aanwijzing van het ministerie van vws zijn vanaf 2015 de orale, grotendeels doelgerichte oncologische geneesmiddelen overgeheveld van de eerste lijn naar de ziekenhuizen.<sup>[15]</sup> Hierdoor is de rol van de openbare farmacie in de oncologie vermindert. Toch is het belangrijk dat ook de openbare apothekers kennis hebben van deze middelen, en van relevante bijwerkingen en interacties. De patiënten met kanker gebruiken dikwijls diverse andere oncologische middelen die door de openbare apotheek worden verstrekt, zoals hormonale middelen en bisfosfonaten, en middelen die interacties kunnen aangaan, zoals protonpompremmers en enzymremmers en -activatoren. Oncologische patiënten zijn vooral ambulante patiënten die voor langere tijd de openbare apotheek zullen bezoeken. Het is dan noodzakelijk dat de apotheker de behandeling en achtergrond van de patiënt kent om goede zorg te kunnen leveren. Om hier een impuls aan te geven stel ik voor om ook kaderapothekers voor het expertisegebied oncologie op te leiden. De kaderapotheker oncologie kan vraagbaak zijn voor openbare collega's en verbinder tussen openbare apotheek en poliklinische apotheek en ziekenhuisapotheek voor oncologische middelen, comediatie en voor palliatieve behandelingen.



## Opleiding tot ziekenhuisapotheker

De registratieopleiding tot ziekenhuisapotheker maakt een transformatie door met de invoering van de Eindtermen, Leerdoelen en Opleidingsprogramma tot Ziekenhuisapotheker (ELOZ) versie IV, eind 2021.<sup>[16]</sup> Deze verandering volgt op relevante ontwikkelingen in de zorg en de ziekenhuisfarmacie in het bijzonder. Ook zijn er onderwijskundige ontwikkelingen binnen het medisch-specialistisch vervolgonderwijs. De farmaceutisch specialistische zorg is steeds meer maatwerk en wordt als het mogelijk is geleverd op de plek waar de patiënt zich bevindt. Dit vindt plaats in een netwerk met medisch specialisten, andere zorgverleners én de patiënt. In het transformatieproces heeft de Commissie Onderwijs van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers, de NVZA, een belangrijke rol gespeeld. Hiervoor was een integratie van de Stichting PUOZ in de NVZA-organisatie met omvorming naar Commissie Onderwijs noodzakelijk, waardoor afstemming, draagvlak en invloed van de NVZA in het onderwijs sterk zijn verbeterd. Naast voorzitten van de Stichting PUOZ respectievelijk Commissie Onderwijs heb ik de NVZA vertegenwoordigd in het onafhankelijke Nationaal Post Academisch Onderwijs Centrum Farmacie. PAOFarmacie is een samenwerkingsverband tussen de universiteiten en de beroepsverenigingen.

Bij de medisch specialistische opleidingen is een gezamenlijke opleiding in universitaire medische centra en perifere zieken-

huizen al decennia gebruikelijk. Voor de vierjarige specialisatie-opleiding tot ziekenhuisapotheker was dit lange tijd niet het geval, waardoor zeer verschillende opleidingen werden aangeboden in de diverse opleidingscentra. Vanuit deze vaststelling hebben prof. David Burger en ik het initiatief genomen om de opleiding in het Radboudumc en het topklinische Deventer Ziekenhuis te combineren in een gezamenlijk curriculum. De idee was om het beste van twee werelden te combineren: de hoogspecialistische zorg in het universitaire centrum en de basis- en complexe zorg in het topklinische centrum. Een van de voordelen is dat de ziekenhuisapotheker in opleiding kan ondervinden welk profiel het beste past voor een functie na de opleiding. Inmiddels is deze vorm van samenwerking in de meeste andere opleidingscentra overgenomen, vooral ook omdat de ziekenhuisapothekers in opleiding dit prefereren.

## **Valorisatie**

Naast het verrichten van onderzoek en het geven van onderwijs is valorisatie de derde kerntaak van universiteiten. Dit is de verantwoordelijkheid om nieuwe wetenschappelijke inzichten tot nut te maken voor de maatschappij.

Bij universiteiten wordt op allerlei manieren aan valorisatie gewerkt. Denk aan de vele publieke optredens van wetenschappers, aan cursussen, Studium Generales en onderzoeks-

projecten op verzoek van overheden en van het bedrijfsleven, en talloze vragen om advies. In de afgelopen jaren zien we in de media een sterk toenemende aandacht voor innovaties uit de klinisch farmaceutische praktijk, waaronder de oncologische farmacie. Dit varieert van beschrijvingen van onderzoeken of van standpunten van beroeps- en wetenschappelijke organisaties tot het optreden van collega's in directe interviews.

Een voorbeeld is een artikel op de voorpagina van *de Volkskrant* naar aanleiding van promotieonderzoek van Roelof van Leeuwen bij patiënten uit drie Nederlandse ziekenhuizen, waaronder het Deventer Ziekenhuis<sup>[17]</sup> (figuur 13). Dit onder-

## Kankerpatiënt slikt vaak riskante mix van medicijnen

Van onze verslaggeefster  
Ellen de Visser

**ROTTERDAM** Bijna de helft van de kankerpatiënten slikt medicijnen die schadelijk kunnen zijn voor hun behandeling, vaak zonder dat zij of hun artsen dat weten. Dat kan in de uiterste geval fatale gevolgen hebben.

Dat blijkt uit onderzoek van het Rotterdams Erasmus MC, het academisch ziekenhuis van Rotterdam, dat dit weekend wordt gepresenteerd op een internationaal congres voor oncologen. Veel gebruikte medicatie als antidepressiva en maagzuurremmers maar ook kruidengeneesmiddelen en voedingssupplementen van de drogist kunnen een wisselwerking hebben met kankergeneesmiddelen. In het ergste geval kan een chemokuur helemaal worden uitgeschakeld. Ook kan de werking zo worden versterkt dat ernstige bijwerkingen kunnen ontstaan. Zo overleden eind jaren negentig een aantal japanees kankerpatiënten toen ze naast hun chemokuur een middel tegen gordelroos gebruikten.

Het probleem wordt vooral veroorzaakt door de registratie van geneesmiddelen niet op elkaar zijn aangesloten. Chemotherapie wordt in het ziekenhuis meestal in een ander systeem geregistreerd dan andere medicijnen. De geneesmiddelenregistratie van ziekenhuizen en openbare apotheken

zijn bovendien vaak niet gekoppeld. Een werkgroep van Nederlandse wetenschappers heeft de afgelopen jaren als eerste ter wereld wisselwerkingen tussen medicijnen en kankermedicatie in kaart gebracht. Hoe vaak die interacties kunnen voorkomen, was nog nooit onderzocht. Ziekenhuisapotheker Roelof van Leeuwen, verbonden aan het Rotterdams Erasmus MC, bestudeerde voor zijn promotieonderzoek de medische gegevens van ruim negenhonderd kankerpatiënten en vond bij 46 procent minimaal een wisselwerking tussen de kankerbehandeling en andere medicijnen. Soms is dat bij de arts bekend, maar een deel van de groep loopt volgens hem een verhoogd risico op een ernstige reactie.

Kankerpatiënten slikken gemiddeld vijf medicijnen. De wisselwerking met een kankergeneesmiddel verschilt per patiënt en per geneesmiddel. Artsen zijn vaak onwetend van potentieel gevaarlijke medicijncombinaties, zegt ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog Frank Jansman, voorzitter van de werkgroep die de wisselwerkingen heeft gebelgd. Ziekenhuisapothekers doen hun best om die wisselwerkingen in de gaten te houden, zegt hij, maar zij moeten vaak een handmatige controle uitvoeren. Een elektrisch patiëntendossier kan dat probleem grotereels oplossen.

Het Erasmus MC gaat nu onderzoeken hoe vaak de combinatie van een kankermiddel met andere medicijnen

Middelen die samen met kankermedicijnen risico opleveren:

- **Ssi's**, de meest gebruikte antidepressiva: remmen de werking van sommige kankermedicijnen.
- Medicijnen tegen epilepsie: kunnen de concentratie van sommige kankermedicijnen in het bloed fors verminderen.
- Maagzuurremmers: remmen de opname van bepaalde medicijnen in het bloed.
- Antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld tegen voetschimmie): werkzame medicatie komt in het bloed en vertraagt de afbraak van bepaalde kankermedicijnen.
- Sint-janskruid (tegen de depressie): breekt chemotherapie in de lever versnelt af waardoor die mogelijk minder goed werkt.



Met de klok mee: een antidepressivum, een maagzuurremmers, sint-janskruid en een middel tegen schimmelinfecties.

in de praktijk leidt tot een bijwerking bij de patiënt. Daarbij wordt ook gekeken naar de interactie met middelen die patiënten zelf aanschaften bij de drogist, aldus internist-oncoloog Ron

Mathijssen. Eenderde van de kankerpatiënten gebruikt een alternatief geneesmiddel. 'Veel patiënten denken dat die ongevaarlijk zijn', zegt hij, 'maar dat klopt vaak niet.'

**PAGINA 10**  
Gevaarlijke wisselwerkingen van medicijnen kunnen worden onzield.

Figuur 13 Volkskrant, 26 september 2012, Ellen de Visser

zoek over interacties met antikankergeneesmiddelen presenterden we op het Europese oncologiecongres ESMO en werd opgemerkt door *de Volkskrant* en diverse daarop reagerende media. Op deze wijze werd een belangrijk risico van behandeling met antikankermiddelen bij een groot publiek onder de aandacht gebracht, een effectieve waarschuwing voor ongewenste combinaties met andere middelen.

Eerder had de Nederlandse apothekersvereniging KNMP me gevraagd om een werkgroep op te richten voor dit onderwerp. Deze werkgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de wetenschappelijke verenigingen van oncologen, hematologen, klinisch farmacologen, apothekers en ziekenhuisapothekers. Zij beoordelen de bewijsvoering en klinische relevantie van onderzoeken en literatuur van interacties van anti-kankermiddelen met andere geneesmiddelen, maar ook met voedingsmiddelen, -additieven en kruiden.<sup>[18,19]</sup> Het resultaat is opgetekend in een naslagwerk.<sup>[20]</sup> Belangrijker is dat deze interacties worden opgenomen in de Geneesmiddelen-Standaard in het geautomatiseerde medicatiebewakingssysteem, waarvan apothekers en artsen in Nederland gebruikmaken bij het voorschrijven. Met het opnemen in dit systeem is een actuele, in-proces medicatiebewaking van anti-kankermiddelen gerealiseerd, waarmee we ons internationaal onderscheiden. De interactiebewaking kan ook aanleiding zijn om de geneesmiddelenlijst van oncologische patiënten kritisch te beoordelen. Bij

iemand die vanaf 60-jarige leeftijd geneesmiddelen voor een hart- en vaatziekte gebruikt, kun je je afvragen of deze gecontinueerd moeten worden als diegene op 80-jarige leeftijd gediagnostiseerd wordt met kanker. En zo kunnen ontstekingsremmende middelen tegen reuma of inflammatoire darmziekten tijdens chemotherapie dikwijls worden gestopt. Dit proces wordt ook wel de-prescribing genoemd, waarvoor niet een goede Nederlandse vertaling is, maar wat inhoudt dat medicatie wordt afgebouwd of gestopt. Zoals eerder geopperd zouden poliklinische apothekers en ziekenhuisapothekers voor alle patiënten met anti-kankergeneesmiddelen medicatiebeoordelingen kunnen uitvoeren. In overleg met oncologen en hematologen kan de medicatie dan worden verbeterd. De patiënt met kanker mag verwachten dat het geheel van gebruikte geneesmiddelen tegen het licht wordt gehouden en waar nodig aangepast.

Waarschuwingen voor de belangrijkste interacties zouden moeten worden opgenomen in de oncologische en hematologische richtlijnen van de wetenschappelijke verenigingen. De richtlijnen concentreren zich met name op klinische effecten zoals progressievrije en totale overleving. Toevoeging van interacties met een klinische impact is noodzakelijk, temeer omdat vaak geschikte alternatieven of maatregelen voorhanden zijn. Dit kan ik illustreren met mijn deelname in de Richtlijnwerkgroep 'Diagnostiek en behandeling van pijn bij patiënten met

kanker'.<sup>[21]</sup> In deze richtlijn worden algemene aanbevelingen gegeven voor pijnbehandeling met geneesmiddelen, en meer specifiek paracetamol, NSAID's, zwakwerkende en sterkwerkende opioïden, adjuvante analgetica, en neuraxiale toediening van opioïden. Op onze aanbeveling worden nu in een apart onderdeel ook de geneesmiddeleninteracties met opioïden en bijkomende maatregelen besproken.

Als laatste wil ik stilstaan bij de valorisatie van de klinische toxicologie met de instelling van de Expertgroep Toxicologie Behandelinformatie en de website [toxicologie.org](http://toxicologie.org). Apothekers en artsen worden dikwijls geconfronteerd met doelbewuste of onopzettelijke vergiftigingen, ook intoxicaties genoemd. Voor advisering over de behandeling kunnen diverse, overwegend Engelstalige literatuurbronnen en internetapplicaties worden geraadpleegd. De kracht van deze bronnen ligt in de volledigheid van beschreven ziektebeelden en behandeladviezen. Maar referenties die een praktische vertaling van deze informatie geven naar de dagelijkse Nederlandse en ook Vlaamse klinische praktijk ontbraken. Met de website [toxicologie.org](http://toxicologie.org) is hier invulling aan gegeven.<sup>[22]</sup> De Toxicologie Behandelinformatie is toegankelijk via internet, met onder andere een zoekfunctie voor monografieën, en via een mobiele versie (figuur 14). Momenteel stellen we ruim tachtig monografieën over de belangrijkste intoxicaties beschikbaar op [toxicologie.org](http://toxicologie.org) en via de websites van de participerende wetenschappelijke verenigingen en het



Figuur 14 <https://toxicologie.org/>[Accessed 1st May 2023]

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Ook wordt naar de monografieën verwezen in de Nederlandse referenties voor medicatiebewaking: het Informatorium Medicamentorum en de Geneesmiddelen-Standaard-databank. Met de website bieden we de relevante informatie die nodig is om snel en goed beleid te maken bij intoxicaties, compact en praktisch bruikbaar aan. Dit blijkt voor apothekers, ziekenhuisapothekers, huisartsen en medisch specialisten in een behoefte te voorzien: het bezoekersaantal is inmiddels opgelopen tot circa negenduizend bezoekers per maand ofwel driehonderd bezoekers per dag. Naast de monografieën bevat de website een lijst en instructies voor het gebruik van antidota bij specifieke intoxi-

caties. Deze worden gebruikt om regionaal met meerdere ziekenhuizen de beschikbaarheid en toegankelijkheid van antidota te organiseren. De Expertgroep organiseert ook tweemaaljaarlijks in Gent het ‘Lage Landen Symposium Acute Intoxicaties’ voor Nederland en Vlaanderen, dat bij de verscheidene edities door honderden artsen en apothekers is bezocht.

De samenleving verwacht meer transparantie en doelmatigheid van onderzoek en onderwijs. Dit bereiken we onder andere met valorisatie. De in deze oratie geschetste ontwikkelingen en voornemens voor de oncologische farmacie lenen zich hier goed voor.

Dames en heren, ik denk dat er veel te winnen is door meer grip te krijgen en sturing te geven in de farmaceutische zorg van oncologische patiënten door afstellen en afstemmen van geneesmiddelen. Het resultaat van behandeling kan worden verbeterd, de bijwerkingen kunnen worden beperkt, en de kosten verminderd. Ik ga er mijn best voor doen.



## **Dankwoord**

Het College van Bestuur wil ik danken voor het vertrouwen voor invulling van de leerstoel. Ik wil ook graag promotoren prof. Koos Brouwers en prof. Dirk Sleijfer noemen, met prof. Brouwers ook als opleider klinische farmacologie.

Het topklinische Deventer Ziekenhuis combineert innovatie met excellente patiëntenzorg. Ik heb het getroffen met mijn collega's in de vakgroep ziekenhuisfarmacie. Ik wil de Raad van Bestuur danken voor de steun bij het invullen van mijn ambities.

Wetenschappelijke samenwerking maakt het werk prettiger en een stuk beter. Dit ervaar ik met de collega's van UMC Groningen, Radboudumc en Erasmus mc.

Op mijn afdeling bij Farmacie aan de Rijksuniversiteit wil ik graag prof. Eelko Hak en prof. Katja Taxis bedanken voor de constructieve werksfeer met veel ambitie. Dit geldt ook voor de andere medewerkers van de afdeling en de aimabele, ons te vroeg ontvallen prof. Bob Wilffert.

Mijn bijzondere sympathie gaat naar studenten farmacie, ziekenhuisapothekers in opleiding en promovendi voor alle inspiratie en reflectie.

Ten slotte mijn beste vrienden Marike, Joep en Puk: ik heb enorm veel geluk met jullie.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Rapport 'Kanker in Nederland: Trends & prognoses tot en met 2032'. Integraal Kankercentrum Nederland; oktober 2022
2. Rapport 'Uitgezaaide kanker in beeld'. Integraal Kankercentrum Nederland; oktober 2020
3. Sonke GS. De kunst van het loslaten. Oratie, Universiteit van Amsterdam; 16 september 2022
4. Carretta A. Clinical value of nodal micrometastases in patiënts with non-small cell lung cancer: time for reconsideration? *J Thorac Dis*. 2016;8(12):E1755-E1758
5. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. *Nature Rev Clin Oncol* 2014;11(5):272-81
6. Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol* 1998;16(7):2297-8
7. Hoge RHL, Detert Oude Weme SEH, Vervenne WL, Van Berlo-van de Laar IRF, Van Herpen CML, Roorda L, et al. Lean body mass and total body weight versus body surface area as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity. *Ther Drug Monitor* 2022;44(6):755-61
8. Malmberg R, Zietse M, Dumoulin DW, Hendriks JJMA, Aerts JGJV, van der Veldt AAM, et al. Alternative dosing strategies for immune checkpoint inhibitors to improve cost-effectiveness: a special focus on nivolumab and pembrolizumab. *Lancet Oncol* 2022;23(12):552-561
9. Ter Heine R, Van den Heuvel MM, Piet B, Deenen M, Van der Wekken AJ, Hendriks LEL, et al. A systematic evaluation of cost-saving dosing

regimens for therapeutic antibodies and antibody drug-conjugates for the treatment of lung cancer. *Target Oncol* 2023, Apr. 21.

10. Detert Oude Weme SEH, Hulskotte LMG, Vervenne WL, Imholz LT, Cremers RGHM, Taxis K, et al. Enzalutamide reduces oxycodone exposure in men with prostate cancer. *Clin Pharmacokin* 2023 Accepted
11. Van Loveren F, Van Berlo-Van de Laar IRF, Imholz ALT, Van 't Riet E, Taxis K, Jansman FGA. Prevalence and follow-up of Potentially Inappropriate Medication and Potentially Omitted Medication in older patients with cancer – the PIM-POM study. *J Geriatr Oncol* 2021;12(1):80-4
12. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christier R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(5):360-72
13. Wolters S, Jansman FGA, Postma MJP. Differences in Evidentiary Requirements Between European Medicines Agency and European Health Technology Assessment of Oncology Drugs—Can Alignment Be Enhanced? *Value Health* 2022;25(12):1958-66
14. Fens T, Dantuma-Wering CM, Taxis K. The Pharmacy Game-GIMMICS® a Simulation Game for Competency-Based Education. *Pharmacy* 2020;8(4):198
15. Invoering Diagnose Behandelings Combinaties (DBC's); Brief regering; Overheveling specialistische geneesmiddelen 2015 Tweede Kamer, kenmerk 29 248, nr. 269; 21-05-2014

16. ELOZ IV Landelijk Opleidingsplan voor de opleiding tot Ziekenhuisapothekers. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Werkgroep ELOZ IV; 01-09-2021
17. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patiënts treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013; 108(5):1071-8
18. Jansman FGA, Reyners AK, van Roon EN, Smorenburg CH, Helgason HH, le Comte M, et al. Consensus-based evaluation of clinical significance and management of anticancer drug interactions. *Clin Ther* 2011;33(3):305-14
19. Van Leeuwen RWF, Le Comte M, Reyners AKL, Van denTweel A, Van Vlijmen B, Kwee B, et al. Evidence- and consensus-based guidelines for drug-drug interactions with anticancer drugs; A practical and universal tool for management. *Semin Oncol* 2022;49(2):119-29
20. Interacties oncologische middelen. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2014  
ISBN 978-90-82150-51-3
21. Pijn bij Patiënten met Kanker, Landelijke richtlijn, Versie: 3.0. Integraal Kankercentrum Nederland, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie; 06-12-2019
22. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Toxicologie behandel-informatie. Available from: <http://www.toxicologie.org> [Accessed 1st May 2023]





**Frank Jansman** is hoogleraar Klinische Farmacie, in het bijzonder in de oncologie, aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG). De leerstoel is ondergebracht bij de afdeling Pharmacotherapy, -Epidemiology & -Economics van het Groningen Research Institute for Pharmacy en de opleiding Farmacie. Jansman is medisch manager en opleider van de afdeling Klinische Farmacie in het Deventer Ziekenhuis. Hij combineert zijn werkzaamheden in het ziekenhuis met onderwijs en onderzoek aan de RUG, waardoor deze aansluiting vinden bij de klinische praktijk. Jansman studeerde farmacie en promoveerde aan de RUG en volgde zowel de registratieopleiding tot openbaar apotheker als tot ziekenhuisapotheker. Tevens behaalde hij de aantekening klinisch farmacoloog.

