

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## Marchanderen met bewijs

Lucien Hordijk

**Nederland heeft sterk ingezet op protontherapie. Via een omweg werd deze kostbare bestralingstechnologie als wetenschappelijk bewezen verklaard. Maar dat had onbedoelde gevolgen. Hoe de radiotherapeuten en het Zorginstituut in een doelredenering verzeild raakten, en niemand nu nog terug kan: een onderzoek van The Investigative Desk**

‘Ik mail je om mijn zorg uit te spreken over de media-aandacht voor protontherapie’. In de namiddag van vrijdag 30 januari 2009 stuurt een ambtenaar een ongerust berichtje naar zijn manager. Een dag eerder hebben drie vermaarde radiotherapeut-oncologen in dagblad *Trouw* een lans gebroken voor deze nieuwe bestralingsvorm.<sup>1</sup> Ze willen deze precisiebestraling zo snel mogelijk naar Nederland halen.

Kinderkanker, longkanker, tumoren in het halsgebied, ze zijn met protontherapie een stuk beter te behandelen, beweren de radiotherapeuten-oncologen. Effectiever, maar vooral met minder complicaties dan de klassieke radiotherapie. Jaarlijks zouden er vele duizenden patiënten in aanmerking komen, dus ‘is het [...] niet meer dan logisch dat we hier een aantal protonencentra krijgen’, had één oncoloog in de krant geopperd. ‘Hoe eerder, hoe beter’.

De ambtenaar heeft de oproep met gefronste wenkbrauwen gelezen. Een aantal academische ziekenhuizen ‘staat te trappelen om in protontherapie te investeren’, mailt hij zijn baas. Hun hoogleraren ‘bespelen de media’ en wekken de indruk dat de bouw van de honderden miljoenen euro’s kostende bestralingsbunkers slechts een formaliteit is.

Maar dat is niet zo. De organisatie waar de ambtenaar werkt, het Zorginstituut, bepaalt immers welke zorg via de basisverzekering vergoed wordt. En voor dit soort prijzige medische interventies geldt: ze moeten van bewezen medische meerwaarde zijn. Ofwel: voldoen aan de ‘stand van wetenschap en praktijk’, zoals dat ambtelijk heet.

Een paar weken eerder had een collega intern een uitgebreide analyse rondgestuurd. Met een heldere conclusie: er is te weinig bewijs om protontherapie te vergoeden. Protontherapie was in de wetenschappelijke literatuur niet effectiever gebleken dan klassieke radiotherapie. Dat de technologie ernstige bijwerkingen helpt voorkomen, was ook nog nauwelijks onderbouwd. Dus moesten er eerst ‘meer studies gedaan worden’ naar complicaties, aldus de ambtenaar.

### Geen overtuigend empirisch bewijs

Tegenwoordig is er nog steeds geen overtuigend empirisch bewijs voor de meerwaarde van deze bestraling. Alleen bij zeer zeldzame kankers, zoals oogtumoren, pediatrie tumoren, chordomen of chondrosarcomen, bestaat er consensus over de meerwaarde. Die is overigens vooral beredeneerd: ook hier ontbreken eenduidige empirische gegevens.

Veruit de meeste studies naar een bredere toepassing van protonenbestraling zijn retrospectief, klein, zonder vergelijking met conventionele bestraling, met een beperkte follow-up en uitgevoerd in een individueel centrum.<sup>2</sup> In slechts een fractie van de onderzoeken is randomisatie toegepast, maar daarvan lopen de conclusies uiteen. Soms is de conclusie dat de technologie helpt bij het voorkómen van complicaties.<sup>3</sup> Maar andere trials vinden die voordelen niet.<sup>4</sup>

Toch heeft Nederland drie protonencentra laten bouwen, met een prijskaartje van zo’n 230 miljoen euro. Want uiteindelijk ging het Zorginstituut overstag: protontherapie werd in 2011 toch bewezen effectief bevonden volgens de actuele ‘stand van de wetenschap en praktijk.’ Hoe kan dat?

### Hoe was de gang van zaken?

Met behulp van zo’n 20.000 documenten die The Investigative Desk verkreeg met een beroep op de Wet Openbaarheid Bestuur, valt gedetailleerd te beschrijven hoe de waakhond van het basispakket op andere gedachten werd gebracht. Zo concludeerde het Zorginstituut intern aanvankelijk dat deze technologie niet voor vergoeding in aanmerking komt. Maar na een uitvoerige lobby van een van de oncologen van het stuk in *Trouw* werd een omweg bedacht om protontherapie toch geïntroduceerd te krijgen. Voor het eerst accepteerde het Zorginstituut theoretische modellen waarmee bijwerkingen worden voorspeld als afdoende bewijs – bij gebrek aan grote studies. Zo kwam er toch een garantie voor patiëntenstromen en toekomstige inkomsten, een voorwaarde voor

investeerders om geld in een protonenbunker te steken.

Maar anno 2022 zit iedereen klem. Hoewel jaarlijks tussen de 3000 en 5000 patiënten werden verwacht, behandelden de drie klinieken in 2021 in totaal maar zo'n 1000 kankerpatiënten.<sup>5</sup> En nu blijkt: de patiënten die wél behandeld worden, komen vrijwel allemaal uit het eigen ziekenhuis. Slechts een kwart van hen wordt vanuit elders in het land doorgestuurd.

Ondanks dat de vereniging van radiotherapeuten zich publiekelijk achter de modelmatige werkwijze geschaard heeft, zijn artsen individueel lang niet altijd overtuigd. Maar daar wordt publiekelijk niet meer over gesproken. 'Ongelofelijk dat ik als specialist niet vrijuit kan praten over een kankerbehandeling die we dagelijks uitvoeren bij patiënten. Hiervoor schaam ik mij', stelt een ingewijde die niet bij naam genoemd wil worden. 'De te grootschalige invoering van deze therapie houdt de radiotherapie in Nederland al jaren in een houdgreep', zo vervolgt de bron. 'En dreigt dit nog jaren te zullen gaan doen.'

### 'Model-based' indiceren

Op 24 februari 2009 sturen twee gezaghebbende radiotherapeuten een alarmerende mail naar het Zorginstituut. Ze hebben inzage gekregen in een conceptrapport over protonentherapie. 'Met dit hoofdstuk hebben wij grote problemen', schrijven ze.

Een van hen is Hans Langendijk, radiotherapeut van het UMC Groningen en tevens een van de aanjagers uit het artikel in *Trouw*. De ander is Marcel Verheij, een invloedrijke hoogleraar uit het AVL-NKI in Amsterdam, tegenwoordig werkzaam in het Radboudumc in Nijmegen. Afwachten op betere bewijsvoering, zoals de ambtenaren in dat document suggereren, 'en dan pas besluiten of er vergoed gaat worden zal onvoldoende zijn om deze behandeling in Nederland voor elkaar te krijgen', verzuchten de hoogleraren. 'Zolang er nu geen harde garantie komt dat er voor minimaal 4000 [patiënten] vergoed gaat worden, zullen er geen investeerders te vinden zijn die hun geld willen steken in dergelijke faciliteiten'.

Een 'catch 22' of een 'kip-ei-probleem' noemt Langendijk het tegenwoordig ook wel. 'Het is godsonmogelijk om een protonencentrum gebouwd te krijgen zonder vooraf een serieuze afspraak over vergoeding te maken', zegt hij in een interview. 'Ik heb er een jarenlange strijd over gevoerd'. Bij medische technologie zijn fabrikanten zelden bereid tot grote trials die de meerwaarde van de innovatie aantonen, zoals bijvoorbeeld wel gebruikelijk is in de farmaceutische industrie. Toch wordt dat bewijs bij introductie vaak wel gevraagd, zegt Langendijk. Onverenigbaar, wil hij maar zeggen.

En dus moest de lat voor de bewijsvoering omlaag. Niet alleen moet vooraf een afspraak gemaakt worden over het aantal verrichtingen, dat moest ook 'onder de voorwaarde dat modelstudies worden geaccepteerd als voldoende evidence', zo eisen de hoogleraren in dezelfde mail van 24 februari 2009.

Data uit grote gerandomiseerde onderzoeken mogen dan niet voorhanden zijn, 'er is veel niveau 1- en 2-bewijs' van de relatie tussen de bestralingsdosis op omliggende organen en de kans op ongewenste neveneffecten, stelt Langendijk in een presentatie die hij kort daarna op het Zorginstituut geeft. En met die informatie zijn modellen te bouwen.

Het verwijzen op geleide van modellen zou er als volgt uit moeten zien. In het plan van Langendijk krijgen patiënten individueel een bestralingsplan voor klassiek bestralen én voor protonenbestraling. Met een zogeheten 'normal tissue complication probability'(NTCP)-model wordt vervolgens voor beide plannen de kans op bijwerkingen berekend. Bijvoorbeeld door te kijken naar hoeveel straling het hart ontvangt bij borstkanker, of de speekselklieren bij een hoofd-halstumor. Reduceert protonentherapie de kans op bijwerkingen significant en relevant genoeg? Dan komt een patiënt in aanmerking voor deze behandeling.

'Wereldwijd zijn er nog maar heel weinig RCT's gedaan met protonentherapie', herinnert Hans Kaanders zich, radiotherapeut van het Radboudumc en destijds betrokken bij de gesprekken met het Zorginstituut. 'Je moest iets. En het idee van 'model-based' indiceren was wetenschappelijk gezien uiteindelijk een acceptabel compromis, vond ik. Niet ideaal, maar een second best'.

Tegelijkertijd zag Kaanders ook een risico in de modelmatige aanpak. 'Je wilt voorkomen dat we straks doorverwijzen op basis van hele kleine verschillen, verschillen die er voor de patiënt minder toe doen', zegt hij. 'Dat is natuurlijk wel het gevaar. Dat de modellen in de loop van de tijd worden opgerekt, bijvoorbeeld omdat de centra anders te weinig patiënten hebben'.

### Debat gesmoord

Langendijks eigen wetenschappelijke vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO), is in 2011 niet onverdeeld enthousiast over zijn plan om modelmatig te verwijzen. Er bestaan twijfels of er daadwerkelijk genoeg gegevens zijn om betrouwbaar te voorspellen welke patiënt baat heeft bij protonentherapie.

Bij prostaat- en hoofd-halstumoren zou modelmatig verwijzen 'bij voorkeur in studieverband' moeten plaatsvinden. De onderliggende aannames zijn mogelijk te rooskleurig, wat tot overschattingen van het aantal patiënten kan leiden. Bij borstkanker wordt zelfs geadviseerd om van protonenbestraling af te zien, omdat de beschikbare data onvoldoende te zijn om goede voorspellingsmodellen te maken. De zogeheten dosis-effectrelatie van acute en late cardiale schade is namelijk niet hard aangetoond.

Aanvankelijk deelt het Zorginstituut die kritiek. Een ambtenaar mailt een collega 'dat we niet anders kunnen dan onze mening over het mammacarcinoom herzien'. Maar zodra Langendijk lucht krijgt van het voornemen om de borstkankerindicatie te schrappen, klimt hij in de pen. Hij is het niet eens met de conclusie van zijn eigen collega's, mailt hij het Zorginstituut op 9 mei 2011. Hij haalt een studie aan met 14 patiënten, waaruit af te leiden zou zijn dat het hart minder geraakt wordt bij protonenbestraling dan bij conventionele radiotherapie. Maar zijn betoog gaat voorbij aan wat zijn collega's vaststellen: dat onbekend is wanneer een hogere dosis op het hart daadwerkelijk een verhoogd risico geeft op complicaties.

Des te opvallender is het oordeel van het Zorginstituut later dat jaar. Modelmatig verwijzen wordt voor hoofd-halstumoren, borstkanker, longkanker en prostaatkanker aangemerkt als in lijn met de 'stand van wetenschap en praktijk'. Alleen deze vier model-based indicaties zijn jaarlijks al goed voor zo'n 3450 patiënten, verwacht men. 'Naast het feit dat hiermee duidelijkheid komt voor patiënten (...), wordt ook de komst van een protonenfaciliteit in Nederland hiermee bevorderd', schrijft een ambtenaar in een toelichting op het besluit. 'Men wil pas investeren als er uitzicht is op vergoeding (...)'. En die investeringsprikkel is er nu.

## 'Misleiding met valse hoop'

Vanaf dat moment komt in Den Haag een harde bestuurlijke lobby op gang van de academische ziekenhuizen voor de bouw van minstens vier protonenbunkers. The Investigative Desk onthulde eerder dat het ministerie hierbij overlopen werd, uit angst voor rechtszaken. Uiteindelijk stemde het ministerie in met te veel vergunningen, nadat de patiëntenaantallen waren overschat.

Uit de stukken van het Zorginstituut blijkt nu dat die overschattingen vrijwel volledig te verklaren zijn door de model-based indicaties. Die verklaren ongeveer 90% van de voorspelde aantallen. En ook hier zijn waarschuwingen genegeerd.

Zo trekken de zorgverzekeraars op 11 december 2013 bij het Zorginstituut aan de bel. 'Het begrip 'model-based indicaties' wordt zover wij kunnen nagaan nergens buiten Nederland gehanteerd', schrijven ze. 'En tenminste één van die indicaties wordt in de Verenigde Staten niet meer door de verzekeraars vergoed', doelend op prostaatkanker. In de Verenigde Staten is tot nu toe verreweg de meeste ervaring opgedaan met protonentherapie, stellen de zorgverzekeraars. En dat heeft weinig overtuigend bewijs opgeleverd, bijvoorbeeld omdat centra moeite ondervinden met het opzetten van trials.

Buiten een klinische onderzoekssetting wordt protonentherapie niet aanbevolen bij longkanker en hoofd-halstumoren, aldus een review van de American Society for Radiation Oncology (ASTRO).<sup>6</sup> Deze twee indicaties zijn door het Nederlandse Zorginstituut zojuist aangemerkt als 'stand van wetenschap en praktijk' en jaarlijks goed voor zo'n 2190 patiënten, zo luidt de prognose. De Amerikanen noemen borstkanker niet eens als optie.

Bij prostaatkanker, in de VS lange tijd de grootste indicatie, kan de verwachting dat protonentherapie meerwaarde biedt definitief de prullenbak in, zo stelt de ASTRO. Voor tumorcontrole heeft deze behandeling geen meerwaarde, en ook niet ter preventie van complicaties. 'Moreel verwerpelijk' en 'onnodig duur', concludeert een scherp editorial in *The Lancet Oncology* een paar maanden later.<sup>7</sup> 'Het misleiden van patiënten met valse hoop op een veel effectievere behandeling met sterk verminderde bijwerkingen moet stoppen'.

Toch houdt het Zorginstituut voet bij stuk (zie de kadertekst). 'De door de beroepsgroepen ontwikkelde indicatieprocedure bevordert een rationele, onderbouwde en toetsbare inzet van protonentherapie', schrijft toenmalig bestuurder Bert Boer op 16 januari 2014 in reactie aan de klagende zorgverzekeraars.

## Zachte modellen

Aanvankelijk is Chris Terhaard, een recentelijk gepensioneerde radiotherapeut van het UMC Utrecht, best enthousiast om patiënten met hoofd-halstumoren naar een protonencentrum door te sturen, vertelt hij in een interview. 'Ik vind het belangrijk dat protonentherapie een succes wordt', wil hij aan het begin van het gesprek gezegd hebben. 'En dat kan ook, op voorwaarde dat we het netjes uitzoeken.'

Dat er geen grote trials beschikbaar zijn, hoeft geen probleem te zijn, want er bestaan 'betrekkelijk veel harde data over slikklachten en een droge mond', stelt Terhaard. 'We hebben daar objectieve eindpunten voor ontwikkeld, bijvoorbeeld de speekselproductie bij een droge mond, of het gebruik van neus-maagsondes tijdens de bestraling bij slikklachten'.

Maar die harde gegevens worden bij de ontwikkeling van het model uiteindelijk niet gebruikt. Onbekend is waarom niet. Met behulp van vragenlijsten wordt bepaald of iemand een droge mond heeft. Of op basis van dokter-gerapporteerde slikklachten of iemand aan dysfagie lijdt. Dat niet alleen, op basis van een verschil van 10% wordt protonentherapie geïndiceerd. Ter illustratie: stel, een patiënt heeft bij conventionele bestraling een kans van 50% om 6 maanden na behandeling de vraag 'heeft u last van een droge mond?' met 'nagal' te beantwoorden. Voorspelt het model die kans bij protonentherapie op 40%, dan komt een patiënt al in aanmerking.<sup>9</sup> 'Gezien het zachte eindpunt vind ik dit verschil eigenlijk te klein', concludeert Terhaard.

Dit probleem speelt bij meer modellen. Bij borstkanker is het benodigde verschil nog kleiner: een patiënt heeft al een indicatie voor

protontherapie als er minimaal 2% minder kans op hartinfarcten wordt voorspeld. Dit model is gebaseerd op een studie van Darby en collega's uit 2013, waarin het risico op acute coronaire events bij bestraalde borstkankerpatienten werd onderzocht.<sup>10</sup> En ook hier zijn de onderliggende gegevens niet zonder gebreken. Zo zijn de data tussen 1958 en 2001 verzameld, terwijl tegenwoordig minder borstampuutaties worden uitgevoerd. En patiënten wordt geleerd de adem in te houden tijdens de bestraling, zodat het hart kan worden ontzien.

## 'Behandeling op zoek naar patiënt'

De andere grote indicaties roepen nog meer vragen op. Bij prostaatkanker verwachten de radiotherapeuten niet eens meer een model, terwijl het formeel wel een goedgekeurde indicatie is. En over longkanker, slokdarmkanker en hersentumoren blijken eveneens stevige discussies gevoerd te zijn. Maar is alle kritiek daarna ook ontzenuwd?

## Longkanker

Kort voordat de protonen centra in 2019 onderhandelen over een model voor longkanker, verschijnt een fase III-studie waarbij patiënten gerandomiseerd zijn tussen klassieke bestraling en protontherapie.<sup>4</sup> De trial kent een 'negatief resultaat', constateren de protonenartsen, waarin 'geen verschil' is aangetroffen tussen de twee bestralingstechnieken op de desbetreffende uitkomstmaten. Een daarvan is de incidentie van zware radiatiepneumonitis, een bijwerking van bestraling, de andere is een maat voor effectiviteit. Maar betekent deze trial dat er in Nederland wordt afgezien van de – al toegekende – longkankerindicatie? Nee. 'Ons voorstel is om de studie positief te presenteren voor wat betreft gelijkwaardige effectiviteit', zo schrijft een ambtenaar in de kantlijn van een intern document van het Zorginstituut. Opmerkelijk, want in Nederland gaat de pakketbeheerder er al jaren vanuit dat protontherapie gelijkwaardig effectief is. De veronderstelde meerwaarde wordt hoofdzakelijk verwacht bij het voorkómen van bijwerkingen.

De protonendokters zien in de trial zelfs een bevestiging dat longkankerpatienten toch baat hebben bij protontherapie, zo blijkt uit de documenten. Het onderzoek zou namelijk de verkeerde patiënten hebben geïncludeerd. Was er wel correct geselecteerd, dan zou de trial ontegenzeggelijk een positieve uitkomst hebben gehad, schrijven ze. Het model dat uiteindelijk goedgekeurd wordt, is gebaseerd op dezelfde data als bij borstkanker, namelijk cardiale toxiciteit. Daarnaast wordt er naar 2-jaarsmortaliteit, slikklachten en pneumonitis gekeken.

## Slokdarmkanker

Bij de gesprekken over de behandeling van slokdarmkanker gebeurt iets vergelijkbaars. Op 29 maart 2020 vragen de protonen centra het Zorginstituut om versnelde goedkeuring van deze indicatie, omdat patiënten minder vaak op de Intensive Care liggen als ze met protonen worden bestraald. Zó veel minder, dat de door corona overspoelde IC's worden ontlast, beloven ze. Aanleiding is een dan net gepubliceerde gerandomiseerde trial, waarin een significant voordeel voor protontherapie wordt waargenomen bij het voorkómen van ernstige bijwerkingen.<sup>3</sup> 'Een van de uitkomsten van deze studie was dat het risico op ernstige postoperatieve complicaties met een factor 7 kon worden verminderd', schrijven de protonen centra in een enthousiaste mail aan het Zorginstituut.

Maar een blik op de nadere onderbouwing wekt de indruk dat de protonen centra vooral snel een nieuwe indicatie door de ballotage willen loodsen. De studie keek namelijk naar 11 complicaties en bundelde die in een zogeheten 'total toxicity burden'. Maar in het voorgestelde model komt die nieuwe maat helemaal niet voor. Daarin wordt aan de hand van de straling op het hart en de tumor grootte de 2-jaarsmortaliteit voorspeld. Maar voor overleving vond het aangehaalde onderzoek nu juist net geen verschillen. 'De effectiviteit in termen van progressie-vrije overleving en overleving tussen beide armen was gelijk', stellen de protonen centra.

## Kortom...

Resumerend: uit een 'negatieve' longkankertrial wordt geconcludeerd dat protontherapie in ieder geval niet inferieur is aan conventionele bestraling. Waarna het Zorginstituut een model goedkeurt dat voorspelt dat protontherapie bijwerkingen voorkomt. En bij slokdarmkanker leidt een positieve trial wat betreft die bijwerkingen tot een model dat een voordeel suggereert op overleving, terwijl in de onderliggende studie patiënten die protontherapie kregen geen dag langer leefden dan de controlegroep. 'De kwaliteit van de NTCP-modellen vormen geen onderdeel van onze beoordeling', zo reageert een woordvoerder van het Zorginstituut op een verzoek tot commentaar. Zij verwijst daarvoor naar de radiotherapeuten. Langendijk wil ook niet ingaan op specifieke vragen over de modellen. Hij noemt dit artikel in een algemene verklaring 'ongenuanceerd' en 'vooral beschreven vanuit het perspectief van een aantal veelal anonieme critici'.

## Hersentumoren: geen NTCP-model, wel een indicatie

Wat is nu de reden dat er steeds rammelende modellen worden goedgekeurd? De onderhandelingen over een reeks zeldzame hersentumoren bieden misschien nog wel de beste verklaring.

Als de protonencentra in 2020 een indicatie-aanvraag doen voor de bestraling van hersentumoren zijn ze bij het Zorginstituut aanvankelijk met stomheid geslagen. Er bestaan namelijk geen data over hoe bestraling tot neuro-cognitieve functiestoornissen leidt, een veronderstelde bijwerking van het bestralen van hersentumoren. 'Men weet het niet', concluderen de beoordelaars. Ambtenaren zijn dan ook verbaasd. Zo verbaasd dat ze zich afvragen waarom het verzoek überhaupt is gedaan. Staan de protonenklinieken niet grotendeels leeg? En zijn de centra daardoor wanhopig nieuwe indicaties bij elkaar aan het sprokkelen om maar genoeg patiënten te krijgen? 'Als de centra te weinig werk hebben, zullen er waarschijnlijk voortdurend nieuwe vragen komen voor behandeling met protonentherapie', waarschuwt een beoordelaar.

Het baat allemaal niet. Ondanks alle bezwaren wordt protonentherapie ook bij de zeldzame hersentumoren als 'stand van wetenschap en praktijk' aangemerkt. In dit geval zelfs in de volledige afwezigheid van een model. Waarom? 'Op het moment dat het neuro-indicatieprotocol niet wordt vrijgegeven', zo valt in een document uit 2018 te lezen, 'lopen de Nederlandse protonencentra een financieel risico'.

De 13 jaar oude vrees van Hans Kaanders lijkt realiteit te zijn geworden: de modelmatige aanpak wordt 'opgerekt', opdat de klinieken mogen overleven. Iedereen zit klem.

- Online artikel en reageren op [nvtg.nl/D7028](https://nvtg.nl/D7028)
- Lucien Hordijk werkt als freelance-journalist in opdracht van de NTVG-redactie en maakt deel uit van The Investigative Desk.
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: Het ICMJE-formulier met de belangenverklaring van de auteur is online beschikbaar bij dit artikel.
- The Investigative Desk is een collectief van onderzoeksjournalisten dat zijn werk financiert uit donaties, subsidies, cofinanciering en honoraria. Geldgevers hebben geen zeggenschap over de onderzoeken.

Aanvaard op 13 juni 2022

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D7028

## Literatuur

1. Becker S, Lucas N. Het precieze proton. Trouw, 29 januari 2009.
2. Ofuya M, McParland L, Murray L, Brown S, Sebag-Montefiore D, Hall E. Systematic review of methodology used in clinical studies evaluating the benefits of proton beam therapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2019;19:17-26. [doi:10.1016/j.ctro.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.07.002). [Medline](#)
3. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. J Clin Oncol. 2020;38:1569-79. [doi:10.1200/JCO.19.02503](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02503). [Medline](#)
4. Liao Z, Jack Lee J, Komaki R, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36:1813-22. [doi:10.1200/JCO.2017.74.0720](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.0720) [Medline](#)
5. Hordijk L. [Protonencentra wachten op patiënten die niet komen](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6621.
6. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol. 2012;103:8-11. [doi:10.1016/j.radonc.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.02.001). [Medline](#)
7. Proton therapy for prostate cancer: time for evidence [Editorial]. Lancet Oncol. 2014;15:775. [doi:10.1016/S1470-2045\(14\)70304-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70304-3)
8. Frank SJ, Blanchard P, Lee JJ, et al. Comparing intensity-modulated proton therapy with intensity-modulated photon therapy for oropharyngeal cancer: the journey from clinical trial concept to activation. Semin Radiat Oncol. 2018;28:108-13. [doi:10.1016/j.semradonc.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.12.002) [Medline](#).
9. Verkooijen HM. [Protonentherapie en het belang van RCT's](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5462 [Medline](#).
10. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368:987-98. [doi:10.1056/NEJMoa1209825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825). [Medline](#)

## Effectiviteit protonentherapie

Het Zorginstituut concludeert dat de effectiviteit van protonentherapie in het bestrijden van kankercellen gelijkwaardig is aan die

van klassieke radiotherapie. 'Hoewel de klinische studies beperkt zijn, wijst al het beschikbare bewijs uit de klinische studies voor verschillende tumoren in dezelfde richting: gelijkwaardige effectiviteit', stelt een woordvoerder. Vragen om studies die dit bewijzen zouden dan ook 'niet verenigbaar zijn met het principe van equipoise'. Maar in de Verenigde Staten denken ze daar anders over. In 2018 besloten Amerikaanse onderzoekers een fase II/III-studie naar protontherapie bij keelkanker om te bouwen. Aanvankelijk stonden de bijwerkingen centraal maar uiteindelijk werd vooral de effectiviteit van de therapie onderzocht, met progressievrije overleving als primaire uitkomstmaat.<sup>8</sup> Zo weten we straks in ieder geval zeker of protontherapie even effectief is, schreven de auteurs 'en kan daarnaast de toxiciteit worden onderzocht'.

## Reactie

### Reactie Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut stelt in een verklaring 'zeer verbaasd' te zijn over 'de aanname dat wij aanhoudend drempels verlagen voor protontherapie'. Het modelmatig verwijzingen mag dan 'een nieuwe, nog niet eerder gekozen benadering' zijn, die is juist in het leven geroepen als middel om protontherapie doelmatig in te zetten, schrijft een woordvoerder. Dit is na jarenlange overleggen met een speciale expertgroep besloten, in gesprekken waar 'ook degenen die kritisch/sceptisch zijn over protontherapie de gelegenheid hebben gehad om zich hierover uit te spreken'.

Patiënten komen niet automatisch in aanmerking, 'alleen als de verwachting is dat zij een belangrijk voordeel zullen hebben van protontherapie in vergelijking met een bestralingstechniek met fotonen'.

Het Zorginstituut gaat alleen niet specifiek in op de modellen zelf. Dat is een taak van de beroepsgroep. Het Zorginstituut acht het daarnaast 'voldoende aannemelijk' dat protontherapie minstens even effectief is als conventionele bestraling.

De interne analyses waarin geconcludeerd werd dat protontherapie niet in aanmerking komt voor vergoeding, moeten worden gelezen als 'een opvatting van een medewerker'.

## Reactie

### Reactie Langendijk

Langendijk noemt het artikel 'zeer ongenueanceerd' en 'vooral beschreven vanuit het perspectief van een aantal veelal anonieme critici'. Hij wijst niet op feitelijke onjuistheden, noch laat hij zich uit over de via de Wet Openbaarheid van Bestuur verkregen documenten, waar veel van zijn eigen mailverkeer in terug te vinden is. Wel verwijst hij naar een rapport van de KNAW uit 2015. Daarin 'wordt uitgelegd waarom RCT's bij de introductie van nieuwe technologie' niet altijd de beste methodologie is en dat er naar 'alternatieve methoden moet worden gekeken'. Hij vindt de model-based methode bij uitstek 'in lijn met de intentie van dit rapport'.