

**SPECIAL
GALENUSPRIJS**

HET
TIJDSCHRIFT
VOOR
DE
HUISARTS

patient care

ISSN 0770-4224 - speciale editie - april 2001



**Galenus en de gladiatoren:
het verhaal van vele fusies**

**Prof. dr. H. Timmerman:
“Industrie en universiteit moeten
partners zijn”**

**Het placebo-effect: de kracht van
een gesuikerd pilletje**



Kandidaten voor de Nederlandse Galenusprijs 2001

n Aromasin™: de eerste orale irreversibele aromataseremmer

n Avandia® en de nieuwe generatie diabetesmiddelen

n Herceptin®: anti-HER2-behandeling bij gemetastaseerd
mammacarcinoom

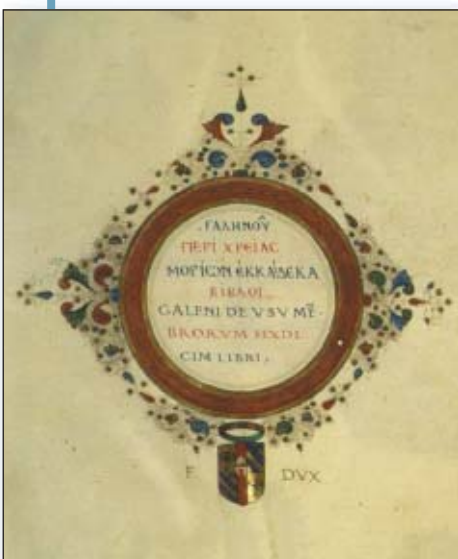
n Malarone™: voor de behandeling en preventie van malaria

n Modiodal®: amfetaminevrij middel tegen narcolepsie

n NovoNorm®: een prandiale glucoseregulator

n Synagis®: omdat het leven soms te kwetsbaar is

n Visudyne™: de toekomst in zicht



HOOFDREDACTEUR

J.M.L. Bosmans

KERNREDACTIE

C.Th.M. Verhoeff

redactioneel coördinator

K. Wils

redacteur

VERANTWOORDELIJK UITGEVER

J.P. Dehaspe

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE
EN MARKETING**

MediMedia Netherlands B.V.

Philip de l'Orme, Marketing Manager

Gebouw Keynes-Hogehilweg 8

1101 CC Amsterdam

Tel. 020-312 31 20

Fax 020-312 31 21

E-mail: philip.delorme@medimedia.nl



Druk: Ter Roye N.V., B-8020 Oostkamp
Patient Care wordt gedrukt op 100% chloorvrij papier. Niets uit dit tijdschrift mag worden overgenomen door druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaandelijke toestemming van de uitgever.

Patient Care is een wettig gedeponeerde naam van Medical Economics Company
© Copyright MediMedia Netherlands B.V. 2001

Deze special kwam mede tot stand met medewerking van de farmaceutische bedrijven, die inhoudelijk verantwoordelijk zijn voor hun specifieke pagina.

Patient Care is een blad dat grotendeels bestaat uit bijdragen van praktiserende artsen. Noch de kernredactie, de wetenschappelijke redactie en de uitgever van Patient Care, noch het bedrijf dat deze uitgave financieel mogelijk maakt, kunnen aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze editie. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder.

Artsen die informatie uit de artikelen in praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortvloeien uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die

HET
TIJDSCHRIFT
VOOR
DE
HUISARTS

INHOUD

Galenus en de gladiatoren: het verhaal van vele fusies

4

Hoofdredacteur Jan Bosmans trekt een parallel tussen het Romeinse Rijk van Galenus, de Europese Unie, de fusies in de farmaceutische wereld en de medische pers, de Oscars en de Galenusprijs.

Industrie en universiteit moeten partners zijn

5

In zijn interview breekt de nieuwe juryvoorzitter, prof. dr. Henk Timmerman, een lans voor het actiever kandideren van jonge wetenschappers voor de Galenusprijs en andere wetenschappelijke onderscheidingen. Wetenschappelijke prijzen zijn een vorm van erkenning voor het gepresteerde werk dat het alledaagse overstijgt.

Het placebo-effect: de kracht van een gesuikerd pilletje

6

Het placebo-effect vormt een belangrijk onderdeel van het genezingsproces en draagt bij tot het succes van alle behandelingen. Het gaat in dit artikel niet over klinisch-farmacologisch onderzoek, maar over het gebruik van placebo's in de dagelijkse praktijk.

De Galenusprijs 2001

Samenstelling jury Galenusprijs

10

Reglement Galenusprijs

11

De kandidaten voor de Galenus Geneesmiddelenprijs

- Aromasin™: de eerste orale irreversibele aromataseremmer 12
- Avandia® en de nieuwe generatie diabetesmiddelen 13
- Herceptin®: anti-HER2-behandeling bij gemetastaseerd mammacarcinoom 14
- Malarone™: voor de behandeling en preventie van malaria 15
- Modiodal®: amfetaminevrij middel tegen narcolepsie 16
- NovoNorm®: een prandiale glucoseregulator 17
- Synagis®: omdat het leven soms te kwetsbaar is 18
- Visudyne™: de toekomst in zicht 19



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



Het epische sandalendrama 'Gladiator' heeft dus 5 Oscars gewonnen. Ik bekeek het vehikel en zag een boel dingen die me intrigeerden of verbaasden. Van de nuance moet een spektakelfilm het natuurlijk niet hebben: Commodus, historisch inderdaad geen groot keizer, wordt zeer onhistorisch opgevoerd als een psychopaat, een vadermoordenaar en een incestpleger. En hoe vergaat het de held van het verhaal? Ontsnapt aan een aanslag op zijn leven, vreest Maximus Decimus Meridius terecht voor het welzijn van zijn vrouw en zoon. Als hij na een rit van 2.500 km aankomt bij zijn huis in Zuid-Spanje, lijkt de wond op zijn bovenarm hooguit een paar uur oud...

Ach, zoals alle journalisten ben ik een beetje een zeurpiet. 'Gladiator' is best een onderhoudende film. 'Quo vadis?', 'Spartacus', 'Ben Hur' en natuurlijk 'De val van het Romeinse Rijk' (ook met Marcus Aurelius en Commodus!) waren van historisch oogpunt uit evenmin onberispelijk. Jammer dat regisseur Ridley Scott zich niet kon laten bijstaan door een beroemde ooggetuige. Claudius Galenus was de lijfarts van zowel Marcus Aurelius als Commodus. De regisseur had er heel wat van kunnen opsteken: Galenus was ook jarenlang arts van de gladiatorenschool in zijn geboortestad Pergamum.

Voor Galenus geen Oscar dus. Maar voor anderen wel een onderscheiding die *zijn* naam draagt! Op maandag 14 mei wordt in Utrecht

VOORWOORD

Galenus en de gladiatoren: het verhaal van vele fusies

voor de negende maal de Nederlandse Galenus Geneesmiddelenprijs uitgereikt. Door de fusies van de laatste jaren zijn er steeds minder farmaceutische bedrijven. Toch waren zeven firma's bereid om alles samen acht dossiers in te dienen. Een onafhankelijke jury kiest hieruit het meest innovatieve en betekenisvolle product van het jaar 2000.

Galenus stierf 18 eeuwen geleden. De Galenusprijs dateert van de vorige eeuw. In 1970 bedacht de Franse apotheker Roland Mehl de onderscheiding als een tribuut aan de innoverende farmaceutische industrie. De buurlanden van Frankrijk organiseerden al snel hun eigen Galenusprijs. Net als in het Romeinse Rijk, worden goede ideeën in het Europa van nu snel opgepikt. In de jaren negentig kwam er bovendien een 'superprijs'. Voortaan werd eens in de twee jaar uit de winnaars van de nationale prijzen een 'Internationale Gelanusprijs' gekozen. Vorig jaar ging de hoogste onderscheiding voor een nieuw geneesmiddel zowaar naar een product van Nederlandse bodem. Infliximab (Remicade®), ontwikkeld door Centocor in Leiden en gedistribueerd door Schering-Plough, kreeg in juni in Utrecht de Nederlandse en enkele maanden later in Montreal ook de Internationale Galenusprijs.

Daarnaast bestaat er een nationale Galenus Researchprijs. Deze gaat naar een jonge onderzoeker die, los van de industrie, een belangrijke bijdrage heeft geleverd tot de experimentele of klinische farmacologie.

Deze speciale uitgave van Patient Care verschijnt vóór de winnaar van de Nederlandse Galenusprijs 2001 wordt bekendgemaakt. Aan de deelnemende bedrijven werd gevraagd hun product op één pagina voor te stellen. Om diverse redenen vond het afgelopen jaar een grondige personenwissel plaats bij de jury. Professor D.D. Breimer, werd op 1 februari rector magnificus van de Leidse universiteit. Drs. P.H. Vree, Hoofdinspecteur voor farmacie en medische technologie bij de

Inspectie voor de Gezondheidszorg, moest zich wegens een toename van zijn werkdruk terugtrekken.

De nieuwe juryleden zijn: prof. dr. M. Danhof, Hoogleraar Klinische Farmacologie aan de Universiteit Leiden, mevrouw drs. J.M.M. Hansen, Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg in Rijswijk en prof. dr. A.P. IJzerman, Hoogleraar Medicinale Chemie aan de Universiteit Leiden.

Ook juryvoorzitter dr. C.A. Teijgeler gaf het roer graag door aan anderen. Claudius Teijgeler was er bij van in het begin en toonde zich acht jaar lang een bedaard maar overtuigend verdediger van de Galenusprijs. Patient Care sprak met zijn opvolger, VU-professor Henk Timmerman. In een ander artikel, 'Het placebo-effect: de kracht van een gesuikerd pilletje', kijken we naar een boeiende eigenschap die alle geneesmiddelen delen.

De nationale prijzen en de Internationale Galenusprijs worden gesponsord door de uitgevers van medische kranten en periodieken in de aangesloten landen. Voor Nederland fungeert Patient Care als sponsor. Ooit bevonden wij ons in het gezelschap van een bont internationaal gezelschap van veelal concurrerende persgroepen. Door het spel van fusie en overname zijn de concurrenten van weleer veelal onderdelen geworden van één superuitgeverij. In de medische pers gaat het er niet anders aan toe dan in de farmaceutische wereld, de Europese Unie of het Romeinse Rijk van Galenus.

Fusies, fusies, fusies! Onze redactionele coördinator zag dit voorwoord en maakte me attent op een ander grappig toeval. Via het moederbedrijf MediMedia hoort Patient Care bij het wereldomspannende concern Vivendi Universal. Een prominente plaats in dat concern wordt bekleed door filmstudio Universal, de makers van... u raadt het!

J.M.L. Bosmans, arts
Hoofdredacteur Patient Care



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

PROF. DR. H. TIMMERMAN IS DE NIEUWE JURYVOORZITTER

Industrie en universiteit moeten partners zijn

Minzaam maar steeds beslist heeft dr. C.A. Teijgeler acht jaar lang het voorzitterschap van de jury van de Galenusprijs waargenomen. Vorig jaar besloot hij de fakkel door te geven aan een opvolger. Het werd professor Henk Timmerman, wetenschappelijk directeur van het *Leiden/Amsterdam Center for Drug Research* en hoogleraar farmacochemie aan de Vrije Universiteit Amsterdam, waar hij ruim een jaar geleden decaan van de Faculteit der Exacte Wetenschappen werd. Professor Timmerman is een onderzoeker met een grote internationale reputatie. Hij verricht voornamelijk onderzoek aan de verschillende histaminereceptoren en vooral hun liganden. Bovendien werkte hij van 1967 tot 1979 als onderzoeker in een farmaceutisch bedrijf (Gist-Brocades), zodat hij de twee werelden goed kent. Een niet te verwaarlozen voordeel, vindt Henk Timmerman.

Erkenning door de samenleving

"Industrie en universiteit hebben verschillende rollen, ook in de research. De universiteit is natuurlijk in de eerste plaats belast met onderwijs en onderzoek. Maar ze staat ook ten dienste van de samenleving. Vroeger gold de universiteit als een wetenschappelijke vraagbaak, een plaats waar je met je vragen terecht kon. Ik pleit ervoor dat de universiteit deze openheid naar de maatschappij behoudt of terugwint. Voor de universiteit is de industrie geen tegenstander, ze moeten partners zijn. Op een positieve manier samenwerken met de industrie is gewoon een andere manier van betrokkenheid bij de realiteit van de samenleving", zegt Timmerman.

"Wetenschappers die aan een universiteit werken, zijn goed vertrouwd met het concept van wetenschappelijke prijzen. Het is een

vorm van erkenning, een beloning voor gepresteerd werk dat het alledaagse overstijgt. De Galenus Geneesmiddelenprijs ligt in het verlengde daarvan. Het is een gelegenheid waarbij de samenleving laat blijken dat zij de industrie erkentelijk is voor vernieuwend en betekenisvol onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Onafhankelijke wetenschappers fungeren hierbij als woordvoerders. De onafhankelijkheid van de jury geeft inhoud en diepte aan de prijs. Als de farmaceutische bedrijven in Nederland zelf uit hun midden een winnaar zouden kiezen, dan ontbrak het verband met de samenleving."

Vele criteria

Alles draait om de woorden 'innovatief' en 'betekenisvol', maar in de praktijk blijken die woorden geen vaste betekenis te hebben. Van jaar tot jaar worden ze anders ingevuld? Wat doe je daar als juryvoorzitter mee?

"Het woord 'innovatief' houdt een beperking in. Het gaat over kwaliteit, inventiviteit en technologisch kunnen. Wat iedereen kan maken, komt niet in aanmerking. Het moet ook echt nieuw zijn. De industrie maakt zelf een preselectie. Na een innoverend product, volgen er onvermijdelijk *me-too*-producten. Niemand zal er in 2001 aan denken om een cox-2-remmer voor te dragen, of een proteaseremmer."

"Toch volstaat het criterium 'innovatief' niet in een wereld waarin vele bedrijven op excellente

wijze aan innoverend onderzoek doen. De maatschappelijke betekenis van het middel geeft dan de doorslag. Denk aan wat ik eerder zei over de verantwoordelijkheid van academi tegenover de samenleving. Dat die maatschappelijke betekenis van jaar tot jaar anders wordt bekeken, is ook normaal. De Galenusprijs is geen wedstrijd hardrijden op de schaats. Bij die sport kun je precies vaststellen



Prof. dr. Henk Timmerman: "De Galenus Geneesmiddelenprijs is een gelegenheid waarbij de samenleving laat blijken dat zij de industrie erkentelijk is voor vernieuwend en betekenisvol onderzoek."

wie de winnaar is: de schaatser die de anderen te snel af is, al is het maar met een honderdste van een seconde. De Galenusprijs heeft meer weg van kunstrijden. Een kunstschaatser kun je beoordelen op choreografie, elegantie, technische perfectie... Het ene jaar zal het ene element overwegen, het volgende jaar een ander."

Actief kandideren

Voor het eerst in vier jaar komt er ook weer een Galenus Researchprijs. De vorige jaren daagden er weinig kandidaten op, of was de kwaliteit van het aanbod onvoldoende, ondanks het aanzienlijke geldbedrag dat eraan verbonden is en de waarde van de erkenning voor iemands curriculum. In het buitenland lopen ze wel storm voor die prijs.

"In Nederland bestaat blijkbaar een zekere schroom tegenover wetenschappelijke onderscheidingen. Onlangs hadden zich maar vier kandidaten aangemeld voor de tweejaarlijkse wedstrijd voor het intussen Beste Proefschrift in een vrij groot wetenschapsgebied. Inzake publicaties in de exacte wetenschappen staat Nederland op wereldschaal op de derde of de vierde plaats. Ik vind dat de Galenus Researchprijs meer bekendheid verdient. Jonge wetenschappers zouden, met de betrokkenheid van hun supervisors, actiever moeten kandideren voor deze prijs en andere." ■

Ik vind dat de Galenus Researchprijs meer bekendheid verdient.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

Redactie:

S. DiLoreto
Dr. W. A. Meyboom
K. Wils
J.M.L. Bosmans

Consultant bij dit artikel:

Walter A. Brown, MD
Clinical Professor of Psychiatry
Brown University School of Medicine
Providence, RI

Het placebo-effect: de kracht van een gesuikerd pilletje

Het placebo-effect vormt een belangrijk onderdeel van het genezingsproces en draagt bij tot het succes van alle behandelingen. Dit verklaart waarom in klinisch geneesmiddelenonderzoek een actief product veelal wordt vergeleken met een placebo. De reële effectiviteit van het nieuwe middel is het verschil tussen de waargenomen effectiviteit in de behandelde groep en die in de placebogroep. Over het gebruik van placebo's in klinisch-farmacologisch onderzoek gaat het hier niet, wel over het gebruik van placebomiddelen in de dagelijkse praktijk.

Placebo is Latijn en betekent letterlijk 'ik zal behagen'. Het placebo-effect ontstaat uit het samenspel van tal van elementen, en is veel meer dan het voorschrijven van een gesuikerd pilletje. Het nut van veel behandelingen, vooral alternatieve therapieën waarvoor geen medisch bewijs bestaat, is te verklaren door het placebo-effect.

Spontane remissies, natuurlijke fluctuaties en regressies naar het gemiddelde verklaren elk een deel van het placebo-effect. Aandoeningen die op placebo reageren, zoals matige pijn, depressie, lichte hypertensie en paniekstoornis, hebben de neiging om te fluctueren met de tijd. Dat betekent niet dat placebo's geen medisch voordeel bieden. Als het placebo-effect op een verantwoorde wijze en in de juiste omstandigheden wordt toegepast, kan het een belangrijke bondgenoot zijn van artsen en patiënten.

EXPRESINFORMATIE

Therapeutische effecten: een behandeling met placebo is bij tal van aandoeningen doeltreffender gebleken dan geen behandeling. Het verwachtingspatroon, conditionering en ziekteleed kunnen een placebo-effect creëren.

Heel wat onderzoeken tonen aan dat placebo een significant voordeel oplevert in vergelijking met geen behandeling. Dat bleek bijvoor-

beeld bij toevoeging van een placebo aan de standaardbehandeling voor congestief hartfalen, een combinatie van digitalis en diuretica. Bij de patiënten die het placebo kregen werden verbeteringen vastgesteld in functionele klasse en oefenduur die niet optraden bij patiënten die alleen de standaardtherapie kregen.¹

Tot 70% van patiënten met een depressie herstelt na het nemen van een placebo; toch genezen deze patiënten zelden terwijl ze op een behandeling wachtten. Een placebogecontroleerd onderzoek bestudeerde het effect van propranolol op de mortaliteit bij overlevenden van een myocardinfarct. Bij patiënten die het placebo regelmatig namen (meer dan 75% van de voorgeschreven dosis) bleek de mortaliteit de helft te zijn van die van personen die het placebo slechts sporadisch namen.² Een ander onderzoek toonde aan dat patiënten met schizofrenie minder risico hadden van relaps met placebo dan bij afwezigheid van een behandeling.³

Verwachting

Doorgaans hebben patiënten die verwachten te herstellen een grotere kans om daadwerkelijk te genezen. Britse onderzoekers onderzochten twee gelijksoortige groepen patiënten die lichamelijke problemen hadden maar bij wie geen ziekte werd gevonden. De personen in de eerste groep kregen te horen dat er geen ernstige ziekte was gevonden en dat ze snel weer beter zouden zijn. De patiënten in de tweede

groep werd alleen verteld dat de oorzaak van hun problemen niet duidelijk was. Twee weken later was 64% van de eerste groep hersteld, tegenover slechts 39% van de tweede groep.⁴

Voorbeelden van de biologische impact van het verwachtingspatroon zijn er in overvloed. Iemand die hoort dat zijn verondersteld alcoholvrije drankje toch alcohol bevat, voelt zich sneller geïntoxiceerd en vertoont de fysiologische reacties van iemand die gedronken heeft. Aan een aantal astmapatiënten werd gezegd dat hun inhalator een irriterende stof of allergeen bevatte, terwijl er in werkelijkheid alleen maar zout water in zat. Ze vertoonden een toegenomen luchtwegobstructie en hadden meer moeilijkheden bij het ademen. Toen de patiënten te horen kregen dat dezelfde inhalator een middel bevatte dat de ademhaling bevordert, verwijdden hun luchtwegen en konden ze gemakkelijker ademen.⁵

Conditionering

Conditionering heeft een belangrijk aandeel in het therapeutisch effect van placebo. Een rat kan zo worden geconditioneerd dat een injectie met zout water dezelfde hyperactieve reactie uitlokt als een injectie met amfetamine. Na verschillende decennia van onderzoek op dieren is duidelijk dat veel effecten van geneesmiddelen – onder meer immuunsuppressie, verhoogde lichamelijke activiteit en pijnverlichting – kunnen worden geconditioneerd.⁶

Conditionering werkt ook bij mensen. Patiënten met astma voelen zich soms al beter als ze een lege inhalator gebruiken of iemand anders horen inhaleren. En patiënten die chemotherapie krijgen, worden soms al misselijk als ze het ziekenhuis nog maar binnenkomen. Patiënten die gebaat zijn geweest bij pillen, kunnen bepaalde aspecten van die pil (zoals vorm, kleur of de omgeving waarin de pil wordt genomen) onbewust in verband brengen met een verbetering van de symptomen. Dat bleek bijvoorbeeld in een onderzoek met patiënten met matige hypertensie, bij wie het gebruik van antihypertensiva werd beëindigd. De patiënten die geen andere behandeling kregen, zagen hun bloeddruk weer de hoogte in gaan; personen die een placebo kregen dat

er hetzelfde uitzag als hun vorige medicatie, behielden een lagere bloeddruk.⁷

Het leed verminderen

Placebo's kunnen het leed bij ziekte verlichten. Het is daarom niet verwonderlijk dat een behandeling met placebo doeltreffender lijkt bij aandoeningen zoals depressie en angst, waarbij het ervaren leed een directe invloed heeft op de symptomen. Pijn, astma en matige hypertensie verbeteren ook door een behandeling met placebo. Dat komt misschien doordat emotionele problemen een belangrijk aandeel hebben in deze aandoeningen.

Op ziekten zoals kanker en bacteriële infecties heeft placebo geen directe invloed. Wel kan placebo het leed verzachten dat met deze ziekten gepaard gaat. Ziekteleed kan onderdelen van de immuniteit aantasten en de secretie beïnvloeden van glucocorticoiden en andere hormonen die een sleutelrol spelen in de resistentie. Door het leed bij ziekte te verzachten, kan een placebobehandeling misschien helpen om tal van ziekten te bestrijden, zelfs aandoeningen waarin het psychologisch element gewoonlijk niet belangrijk wordt geacht.

Biologisch mechanisme

De manier waarop placebo werkt, wordt nog niet volledig begrepen. Toch is één analgetisch mechanisme van placebo ontsluit. Bepaalde studies tonen aan dat stoffen die de opiaatreceptoren blokkeren ook de door placebo geïnduceerde analgesie verhinderen.⁸ Deze bevindingen betekenen dat placebo's in bepaalde omstandigheden de pijn verminderen door de activiteit van endorfinen te stimuleren.

EXPRESINFORMATIE

Placebo in de eerste lijn: voer een grondig onderzoek uit, met relevante vragen, een lichamenlijk onderzoek, een diagnose en een prognose. De patiënt krijgt hierdoor meer vertrouwen in zijn arts, zodat de kans op herstel groter is.

“Hij in wie de mensen het meeste vertrouwen stellen geneest met het meeste succes”, zei Galenus. De patiënten het veilige gevoel geven dat ze zich toevertrouwen aan een erkend ‘genezer’ is een onmisbaar ingrediënt van de placebobehandeling. Diploma's, certificaten en medische instrumenten versterken dit signaal. Profiteer van de waarde van het voorschrift als symbool van het gezag om te genezen. Een recent onderzoek toonde aan dat patiënten die een geschreven voorschrift kregen, meer lichamenlijk actief waren dan personen die hetzelfde advies alleen mondeling kregen.⁹

Evaluatie

Een zorgvuldige analyse van de aandoening biedt meer steun dan een onmiddellijke diagnose, ook al is die nog zo accuraat, en bespoedigt het herstel. Patiënten met vermoedelijke specifieke borstpijn werden in een onderzoek ofwel aan een routine-ECG en een test op serumcreatin kinase onderworpen, ofwel aan geen enkel diagnostisch onderzoek. Patiënten die de tests ondergingen meldden minder problemen en hadden het gevoel dat ze betere zorg hadden gekregen. Eenvoudige, goedkope en pertinente diagnostische procedures kunnen het vertrouwen van de patiënt en de prognose in hoge mate vergroten.

Bijzondere aandacht voor de patiënt (dus zonder rinkelende telefoon of een blik op het horloge) en een relevant onderzoek versterken het placebo-effect. Het mag al binnen een paar seconden duidelijk zijn dat de patiënt een bronchitis heeft, maar een bijkomende onderzoek van vijf minuten, inclusief een auscultatie van de thorax, kan het vertrouwen van de patiënt stimuleren.

Het klopt dat patiënten naar de arts gaan om van hun symptomen af te komen, maar ze zoeken ook een verklaring voor hun symptomen. Een duidelijke diagnose is cruciaal voor de transactie tussen arts en patiënt, die hierdoor de indruk krijgt dat de ziekte bekend en beheersbaar is.

Behandeling

Maak bij het selecteren van de behandeling gebruik van conditionering en het verwach-

tingspatroon. Als een patiënt een aandoening heeft die al eerder goed reageerde op een bepaalde behandeling, schrijf deze behandeling dan opnieuw voor, behalve als ze gecontraïndiceerd is. Geef realistisch optimistische informatie over de gewenste effecten van de behandeling. Uitspraken zoals “dit middel helpt u bij het ademen” of “dit is een krachtige pijnstiller” kunnen een positief effect hebben; het kan ook zinvol zijn om details te geven over de bijwerkingen en het waarschijnlijkste beloop van de ziekte. Hierdoor groeit het vertrouwen van de patiënt en zijn gevoel dat de aandoening bekend en beheersbaar is.

Onbehandelbare aandoeningen

Sommige ziekten kunnen niet doeltreffend worden behandeld, zoals degeneratieve neurologische aandoeningen en bepaalde tumoren. In dergelijke gevallen schrijven artsen vaak palliatieve middelen voor om symptomen zoals congestie, spasmen en pijn te verminderen. Om het therapeutisch effect zo groot mogelijk te maken, is het belangrijk om deze middelen weloverwogen en met gezag aan te bieden, alsof u een minder betwiste behandeling zou voorschrijven.

EXPRESINFORMATIE

Opzettelijk gebruik van placebo's: chronische, fluctuerende of onbelangrijke aandoeningen, en ziekten die met leed gepaard gaan, reageren het best op placebo. Patiënten met deze ziekten hebben waarschijnlijk een kleine morbiditeit als geen conventionele behandeling wordt ingezet.

Ten minste een deel van het effect van antidepressiva, anxiolytica en psychotherapie bij angst en depressie, en van vitamine-B-injecties bij vermoeidheid, is toe te schrijven aan het placebo-effect. Maar het opzettelijk voorschrijven van een placebo stelt artsen voor een schijnbaar onoplosbaar ethisch-medisch dilemma. Als een arts verkapt dat hij een

gesuikerd pilletje heeft voorgeschreven, gaat het placebo-effect verloren. Maar als de arts aan de patiënt vertelt dat hij een farmacologisch werkzaam medicijn heeft voorgeschreven, laat hij zich in met een vorm van bedrog die op lange termijn ethisch noch therapeutisch verantwoord is.

Artsen moeten placebo's benaderen zoals veel conventionele geneesmiddelen: als breed effectieve therapieën waarvan het werkingsmechanisme niet volledig wordt begrepen en die zinvoller zijn voor bepaalde aandoeningen dan voor andere. Dan kunnen ze placebo's eerlijk aanbieden als een passende behandeling. De beslissing om een placebo voor te schrijven moet worden gebaseerd op de risico's en voordelen, zoals bij elk ander geneesmiddel.

Welke aandoeningen komen in aanmerking?

De meerderheid van de patiënten die een alternatieve behandeling gebruiken, hebben één van de volgende problemen: een ziekte met een grote, subjectieve, aan leed gerelateerde component zoals lagerugpijn, allergie, insomnia, hoofdpijn of angst als bijvoorbeeld examenvrees; een chronische aandoening met een fluctuerend beloop zoals artritis; ofwel een licht, zelflimiterend probleem zoals een verkoudheid of een klein trauma.¹⁰ Deze aandoeningen reageren het best op placebo en de kans is klein dat patiënten bij afwezigheid van een conventionele behandeling last zullen hebben van een overmatige morbiditeit of een verhoogd risico van mortaliteit. Dit verklaart waarom alternatieve therapieën soms gunstige resultaten opleveren, ook al zijn de formele theorieën over de alternatieve geneeskunde biologisch onwaarschijnlijk en hebben de patiënten ongefundeerde ideeën over de werkzaamheid van deze behandelingen.

Patiënten met een bacteriële infectie, hartaritmie, chirurgisch of medicamenteus geneesbare kanker of een fractuur komen niet in aanmerking voor een exclusieve behandeling met placebo. Patiënten met ernstige aandoeningen hebben sowieso minder de neiging om

alternatieve behandelingen te volgen. En als ze dat toch doen, gebruiken ze die als adjuvans bij de conventionele therapie.¹¹

Welke middelen komen in aanmerking?

Als voor een placebo wordt gekozen, zorg dan voor een middel dat relatief weinig bijwerkingen en een geringe toxiciteit bezit. Het middel dient in overeenstemming te zijn met de overtuiging van de patiënt over zijn aandoening. Een probleem daarbij is, dat veel van de voorheen als expliciete placebo's verkrijgbare middelen van de markt verdwenen zijn, omdat ze niet vergoed werden. Anderzijds kan men argumenteren dat een door de patiënt zelf betaald middel wellicht meer effect heeft. Het heeft zin om met de apotheker over het te kiezen middel te overleggen.

- Onschuldige middelen: fysiologisch zout; middelen uit het vitamine B-complex als pyridoxine en thiamine; ijzerpreparaten.
- Subtherapeutische doseringen: bijvoorbeeld calciumcarbonaat 10 mg.
- Capsules met vulstoffen: bijvoorbeeld cel-lulose.

Risico's en voordelen

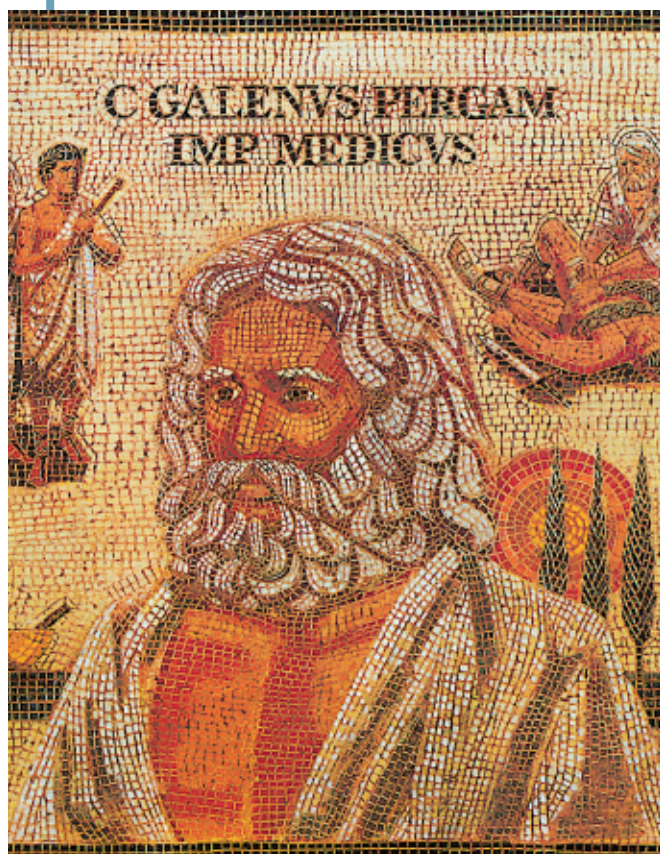
Bij het afwegen van de risico's en voordelen van placebo en conventionele medicatie, overweegt u de bijwerkingen en toxiciteit van de conventionele therapie. In een recent onderzoek leken verschillende iatrogene factoren de pijn bij patiënten negatief te beïnvloeden, zoals overmatig onderzoek, onaan-gepaste informatie en advies, en overbehandeling met medicatie.¹²

Referenties op aanvraag verkrijgbaar.

English title: *The placebo effect in medical practice*© Copyright 2001 by Medical Economics, Montvale, NJ 07645, USA. All rights reserved. Translated from Patient Care, Sep. 15, 2000 with the permission of Medical Economics. Reproduction in any manner, in any language, in whole or in part, without the prior written permission of Medical Economics is prohibited.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



■ Aromasin™	Pharmacia B.V.
■ Avandia®	SmithKline Beecham B.V.
■ Herceptin®	Roche B.V.
■ Malarone™	Glaxo Wellcome B.V.
■ Modiodal®	Organon B.V.
■ NovoNorm®	NovoNordisk B.V.
■ Synagis®	Abbott B.V.
■ Visudyne®	Novartis Ophthalmics B.V.

Uitreiking:

Op 14 mei 2001 om 18.00 uur, in de Senaatszaal van het
Academiegebouw van de Universiteit Utrecht.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

Samenstelling jury Galenusprijs

Professor dr. H. Timmerman

Juryvoorzitter, Hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam
Professor Timmerman heeft namens Nederland
tevens zitting in de internationale jury

Professor dr. C.J. van Boxtel

Hoofd van de Afdeling Klinische farmacologie &
Farmacotherapie van het AMC
Amsterdam

Professor dr. J.R.B.J. Brouwers

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Rijksuniversiteit Groningen

Professor dr. M. Danhof

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Universiteit Leiden

Drs. J.M.M. Hansen

Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie bij de
Inspectie voor de Gezondheidszorg
Rijswijk

Dr. J.F.F. Lekkerkerker

Voorzitter van Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Rijswijk

Professor dr. J.F.M. Smits

Hoogleraar Farmacologie, in het bijzonder Experimentele
Farmacologie
Rijksuniversiteit Limburg - Maastricht

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Katholieke Universiteit Nijmegen

Professor dr. J. Verhoef

Hoogleraar Medische Besmettingsleer, in het bijzonder
Klinische Microbiologie en Infectieziekten
Universiteit Utrecht

Professor dr. A.P. IJzerman

Hoogleraar Medicinal Chemistry
Universiteit Leiden
januari 2001



Reglement

Galenusprijs

De jury van de Galenusprijs kent jaarlijks twee prijzen toe:

1. De **Galenus Geneesmiddelenprijs** bestaat uit een gouden medaille. Hij belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik.
2. De **Galenus Researchprijs** bestaat uit een gouden medaille en een geldprijs ter waarde van f 12.500,-. Hij bekroont een wetenschappelijk onderzoek dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek.

GALENUS GENEESMIDDELENPRIJS

Artikel 1

De **Galenus Geneesmiddelenprijs** belooft het meest betekenisvolle en innovatieve geneesmiddel voor humaan gebruik dat tussen 1 januari 2000 en 31 december 2000 in Nederland in de handel werd gebracht. Dit geneesmiddel dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse dan wel een Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

Artikel 2

1. De gegevens over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen, moeten in twaalf exemplaren worden ingezonden met de vermelding "Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs".
2. Het dossier mag niet meer dan zestig A4-bladzijden beslaan.
3. Dit dossier moet tenminste de volgende elementen bevatten:
 - Productinformatie, een korte beschrijving van het product met zijn farmacologische en farmacotherapeutische eigenschappen.
 - De deskundigheidsrapporten inzake toxicologie, farmacologie en klinisch onderzoek. Hierbij dient afzonderlijk het therapeutisch belang en het innoverend karakter van het geneesmiddel te worden aangetoond.
 - Een motivatie waarin vermeld wordt waarom het geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt.
 - Relevante publicaties die het bovenstaande bevestigen.

GALENUS RESEARCHPRIJS

Artikel 3

De **Galenus Researchprijs** bekroont een wetenschappelijk onderzoek dat van grote betekenis is voor en direct betrekking heeft op fundamenteel of klinisch geneesmiddelenonderzoek. Daarbij gaat het om een onderzoek dat inzake omvang en relevantie aanzienlijk uitstijgt boven werk verricht in het kader van een promotie.

Artikel 4

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs**:

- bereiken in het jaar van toekenning ten hoogste de leeftijd van 40 jaar; een kandidaat heeft de Nederlandse nationaliteit of heeft het werk waarop de toekenning van de prijs wordt gebaseerd bij een Nederlandse instelling verricht;
- of vormen een researchteam, waarvan de leider aan de hierboven genoemde voorwaarden voldoet.

Artikel 5

Het onderzoek op basis waarvan de **Galenus Researchprijs** wordt toegekend moet een researchprogramma omvatten. Verder moet het van fundamentele betekenis zijn. Programma's die uitgevoerd zijn in het kader van de ontwikkeling van één geneesmiddel komen niet in aanmerking.

Artikel 6

Kandidaten voor de **Galenus Researchprijs** kunnen zich zelf aanmelden dan wel door derden worden voorgesteld. Een aanmelding of aanbeveling dient vergezeld te gaan van een geschreven motivering van ten hoogste drie pagina's A4 en een curriculum vitae van de betrokkene, inclusief een lijst van publicaties. Kopieën van (maximaal 5) sleutelpublicaties etc. mogen meegestuurd worden. De totale omvang mag niet meer dan zestig pagina's A4 zijn. Het geheel moet in twaalfvoud worden ingestuurd.

ALGEMEEN

Artikel 7

De jurering van zowel de **Galenus Researchprijs** als de **Galenus Geneesmiddelenprijs** vindt plaats door de jury van de Galenusprijs.

Artikel 8

De beslissingen van de jury zijn onherroepelijk.

Artikel 9

De winnaar van de **Galenus Geneesmiddelenprijs** komt tevens in aanmerking voor de mededinging aan de **Internationale Galenusprijs** die tweejaarlijks wordt uitgereikt.

Artikel 10

Inzendingen moeten gestuurd worden naar het secretariaat van de Galenusprijs.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

AROMASIN™
exemestane tablets

Aromasin™: de eerste orale irreversibele aromataseremmer

Eén op de tien vrouwen krijgt borstkanker. Eén op de 22 sterft aan de ziekte. Per jaar worden in Nederland ongeveer tienduizend vrouwen met borstkanker gediagnosticeerd.

Hormoongevoelige borstkanker

Wanneer borstkanker is uitgezaaid, kan men de aandoening niet meer genezen. De gemiddelde overlevingsduur bedraagt dan nog ongeveer twee jaar. Daarom is er een grote behoefte aan geneesmiddelen die de overlevingsduur verlengen en de kwaliteit van leven waarborgen.

Tweederde van de borsttumoren is hormoongevoelig, dus groeit onder invloed van het vrouwelijke geslachtshormoon. De behandeling is erop gericht om de werking van dit hormoon te blokkeren of om de productie van oestrogenen tegen te gaan.

Bij vrouwen na de menopauze worden oestrogenen hoofdzakelijk geproduceerd in het perifere weefsel door het enzym aromatase. Het substraat – androsteendion – wordt herkend door het aromatase-molecuul; er wordt een binding aangegaan, waarna een reactie optreedt. Vervolgens komt een oestrogeenmolecuul vrij. Het enzym blijft onveranderd en kan dus een volgende reactie katalyseren.

Aromasin: goede onderzoeksresultaten

Aromasin (exemestane) is een middel dat qua molecuulstructuur erg veel op androsteendion lijkt. Het aromatase-enzym ziet Aromasin aan als substraat en gaat er een binding mee aan die onomkeerbaar is. Er wordt dus geen oestrogeen gevormd en het enzym blijft aan Aromasin gebonden totdat het complex door het lichaam afgebroken en uitgescheiden wordt.

Dit mechanisme ligt ten grondslag aan de verklaring voor de resultaten van meerdere gerandomiseerde studies, waarin vrouwen met uitgezaaide borstkanker tweedelijns zijn behandeld met Aromasin. In een grote gerandomiseerde fase-III-studie bleek dat vrouwen die

Aromasin toegediend kregen significant langer te leven dan patiënten die met megestrolacetaat werden behandeld.¹

Een recentere presentatie van fase-II-resultaten van een EORTC-onderzoek laat zien dat Aromasin bij de behandeling van eerstelijns gemetastaseerde hormoongevoelige borstkanker een betere respons geeft dan tamoxifen. Bovendien gaat Aromasin met minder bijwerkingen gepaard, zodat de kwaliteit van leven gewaarborgd lijkt.²

Nieuwe mogelijkheden?

Naar aanleiding van de positieve resultaten met Aromasin is een uitgebreid onderzoeksprogramma opgestart in alle fasen van hormoongevoelige borstkanker. Binnenkort zullen de resultaten bekend worden van een onderzoek bij meer dan 4.000 vrouwen die Aromasin hebben gekregen als nabehandeling nadat de tumor was weggenomen. Een groot internationaal onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met primaire ziekte is eveneens opgestart.

Een recent overzichtsartikel in het Journal of Clinical Oncology meldt dat medicijnen die aromatase remmen in de toekomst ingezet zouden kunnen worden bij de preventie van borstkanker bij vrouwen die een verhoogd risico van deze aandoening hebben.³ De auteurs verwachten dat Aromasin – gezien de irreversibele binding aan het aromatase-enzym – een plaats zou kunnen krijgen in de preventie van dit type borstkanker. Uiteraard moet er nog veel onderzoek worden gedaan naar de preventieve werking van Aromasin, maar de mogelijkheden lijken alvast veelbelovend.

Referenties:

1. Kaufmann M et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18 (7):1399-1411.
2. Paridaens R et al. Activity and Safety of Exemestane as First-Line Hormonal Therapy in Metastatic Breast Cancer Patients: Final Results of an EORTC Randomized Phase II Trial, Congress of American Society of Clinical Oncology May 2000: Abstract 167.
3. Goss PE and Kathrin Strasser K. Aromatase Inhibitors in the Treatment and Prevention of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19 (3):881-894.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



Avandia® en de nieuwe generatie diabetesmiddelen

Diabetes mellitus type 2 is een progressieve aandoening die op dit moment in Nederland bij zo'n 300.000 patiënten is gediagnosticeerd.

Bij een groot aantal mensen wordt de ziekte niet vastgesteld. Een adequate behandeling is essentieel om de micro- en macrovasculaire complicaties van dit ziektebeeld te voorkomen of te verminderen. Deze complicaties kunnen gepaard de levenskwaliteit aanzienlijk aantasten en zelfs dodelijk zijn.

Behandeling van diabetes mellitus type 2

De ziekte heeft twee oorzaken: insulineresistentie en β -celdisfunctie. Insulineresistentie vormt de kern van een cluster van metabole stoornissen die ook wel het insulineresistentiesyndroom wordt genoemd. Deze cluster bestaat – naast verhoogde bloedglucose- en insulinespiegels – uit verhoogde spiegels van vrije vetzuren en triglyceriden en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. De ziekte wordt dus niet uitsluitend gekenmerkt door een verhoogd bloedglucosegehalte. Dit heeft implicaties voor de behandeling. Om de microvasculaire complicaties van diabetes mellitus op lange termijn uit te stellen of te voorkomen is ook een effectieve, langdurige bloedglucosecontrole noodzakelijk. Een behandeling van insulineresistentie biedt niet alleen de mogelijkheid om het bloedglucosepeil langdurig te verbeteren – en daarmee de kans op microvasculaire complicaties te reduceren – maar heeft ook een positief effect op de macrovasculaire complicaties van diabetes mellitus type 2.

De UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) is tot nu toe het grootste en langst

durende onderzoek naar diabetes mellitus type 2. In de UKPDS is aangetoond dat de huidige medicatie niet voor een blijvende verlaging van de bloedglucosespiegel zorgt. Ongeacht het soort medicatie trad na verloop van tijd een verslechtering van bloedglucoseregulatie op.

Avandia: nieuwe klasse

Avandia behoort tot een nieuwe klasse van orale bloedglucoseverlagende middelen. Het werkzame bestanddeel van Avandia, rosiglitazon, is een selectieve agonist van de PPAR γ nuclear receptor. Door activatie van PPAR γ herstelt Avandia de insulinegevoeligheid in lever-, spier- en vetweefsel. Daarnaast leidt Avandia tot een verbetering van de β -celfunctie. In tegenstelling tot de huidige bloedglucoseverlagende middelen vermindert Avandia direct de insulineresistentie én verbetert het de β -celfunctie.

Door de vermindering van de insulineresistentie en de verbetering van de β -celfunctie heeft Avandia de potentie de progressie van diabetes mellitus te vertragen. Doordat Avandia de insulineresistentie vermindert, biedt het meer dan alleen een langdurig verbeterde bloedglucoseregulatie. Avandia heeft ook een positief effect op een aantal andere elementen van het insulineresistentiesyndroom: verlaging van vrije vetzuren, een positief effect op het HDL-cholesterol en hypertriglyceridemie en een significante verlaging van microalbuminurie en bloeddruk. Dit zijn belangrijke markers voor macrovasculaire aandoeningen.

Avandia is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en sulfonylureumderivaten:

- met metformine alleen bij patiënten met overgewicht;
- met sulfonylureumderivaten wanneer metformine gecontraïndiceerd is of niet verdragen wordt.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

Herceptin®
Trastuzumab
anti-HER2 monoclonal antibody

Herceptin®: anti-HER2- behandeling bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In Nederland krijgt ongeveer één op tien vrouwen borstkanker, en één op de 22 vrouwen zal uiteindelijk aan metastasen overlijden. Men verwacht dat zich in 2001 ongeveer 10.000 nieuwe gevallen van borstkanker zullen voordoen.

Gemetastaseerde borstkanker

Het mammacarcinoom is een solide tumor die gevoelig is voor systemische behandeling met hormonale therapie en chemotherapie. Het gemetastaseerde mammacarcinoom met uitzaaiingen op afstand wordt echter nog steeds beschouwd als een ongeneeslijke ziekte. In dit stadium is de behandeling daarom gericht op verlenging van de overlevingsduur en verbetering van de levenskwaliteit.

HER2 en borstkanker

Onderzoek heeft aangetoond dat de familie van humane epidermale groeifactorreceptoren een belangrijke rol speelt in borstkanker. Vooral HER2 (Humane Epidermale groeifactor Receptor 2) is van belang. Overexpressie van HER2 houdt verband met een slechte prognose en een kortere ziektevrije periode in alle stadia van de ontwikkeling van borstkanker. Het is daarom belangrijk dat vrouwen bij wie borstkanker is gediagnosticeerd, getest worden op overexpressie van HER2.

Bij ongeveer 25-30% van de vrouwen met borstkanker is er sprake van overexpressie van HER2; bij 16% is er een zeer sterke HER2-positiviteit (3+).

Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat het blokkeren van HER2 resulteert in een remming van de proliferatie van de tumorcel. Eén van de manieren om dit te bewerkstelligen is met behulp van monoklonale antilichamen.

Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam

Herceptin (trastuzumab) is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam, specifiek ontwikkeld om

het HER2-eiwit te blokkeren. Het bindt met hoge affiniteit aan het extracellulaire domein van HER2, waardoor de signaaltransductie geblokkeerd wordt.

Klinische studies hebben aangetoond dat toevoeging van Herceptin aan standaardchemotherapie resulteerde in een verlenging van de mediane tijd tot progressie van de ziekte (7,6 maanden versus 4,6 maanden, $p < 0,001$); een verbeterde responsratio (50% versus 33%, $p = 0,008$); verlenging van de responsduur (9,1 versus 6,1 maanden, $p < 0,001$). Na 1 jaar was er een significant verschil in overleving

(78% versus 67%, $p = 0,008$), een verlenging van de algehele overlevingsduur (25,1 versus 20,3 maanden, $p = 0,046$), en een verminderd risico van overlijden van 20% (mediane follow-up 30 maanden). De verlenging van de overlevingsduur door Herceptin is des te opmerkelijker omdat 66% van de patiënten uit de controlegroep alsnog met Herceptin werd behandeld.

Conclusie

Herceptin is het eerste, selectief op borstkankercellen gerichte geneesmiddel dat het klinisch

effect van chemotherapie in de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker verbetert. Dit uit zich in een significante verlenging van de levensduur en verbeterde klinische uitkomsten wanneer Herceptin alleen of in combinatie met chemotherapie wordt gebruikt. Samen met de specifieke HER2-diagnostiek is het nu mogelijk om een selecte groep patiënten optimaal te behandelen met een hoog succespercentage.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1

MALARONE™

Malarone™: voor de behandeling en preventie van malaria

Malaria is één van de grootste bedreigingen voor de gezondheid van internationale reizigers. In Nederland zijn er in 2000 naar (ruwe) schatting 1.000 gevallen van malaria geconstateerd. Dit heeft tot ruim 300 ziekenhuisopnamen geleid.

Malaria

Malaria is een tropische infectie die wordt veroorzaakt door een malariaparasiet. De meest levensbedreigende infectie is de *Plasmodium falciparum*-malaria (malaria tropica). De parasiet wordt overgebracht door een steek van de malariamug (Anopheles).

Importmalaria ontstaat vooral door inadequate chemoprophylaxe of een incorrect gebruik ervan door reizigers. Wijdverbreide resistentie van de malariaparasiet zorgt voor een matige effectiviteit van choroquine in de meeste landen waar malaria endemisch is. Mefloquine is zeer effectief in de preventie van malaria maar de mogelijk ernstige neuropsychiatrische en andere bijwerkingen zetten een rem op het gebruik. De combinatie chloroquine/proguanil heeft minder bijwerkingen dan mefloquine en is effectiever dan chloroquine alleen, maar weer minder effectief dan mefloquine. Een additioneel nadeel van de bestaande middelen is dat zij vanaf 3 weken vóór vertrek en/of tot en met 4 weken na het verlaten van het endemische gebied ingenomen moeten worden. Er is dus een duidelijke behoefte aan betere middelen voor de preventie van malaria.

tegen de hepatische (exo-erythrocytaire) vormen van *P. falciparum*, het organisme dat de meest ernstige vorm van malaria veroorzaakt.

Behandeling

Malarone is geregistreerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde malaria door *P. falciparum*. Omdat Malarone zowel effectief is tegen stammen van *P. falciparum* die gevoelig zijn voor andere middelen als tegen stammen die ongevoelig zijn voor andere middelen, is Malarone inzetbaar voor de behandeling van acute ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria, ongeacht het gebied van herkomst. Malarone kent een eenvoudig doseringsregime van éénmaal daags 4 tabletten gedurende 3 dagen.

Profylaxe

Malarone kan ook worden toegepast voor de profylaxe van malaria bij personen die zich in endemische gebieden bevinden. Malarone is hiervoor geregistreerd in de Verenigde Staten en in Denemarken. In Nederland wordt registratie voor de profylaxe van malaria tropica binnenkort verwacht. Malarone is nu echter al opgenomen als profylaxe in de Reizigers Protocolen (februari 2001) van de LCR (Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering).

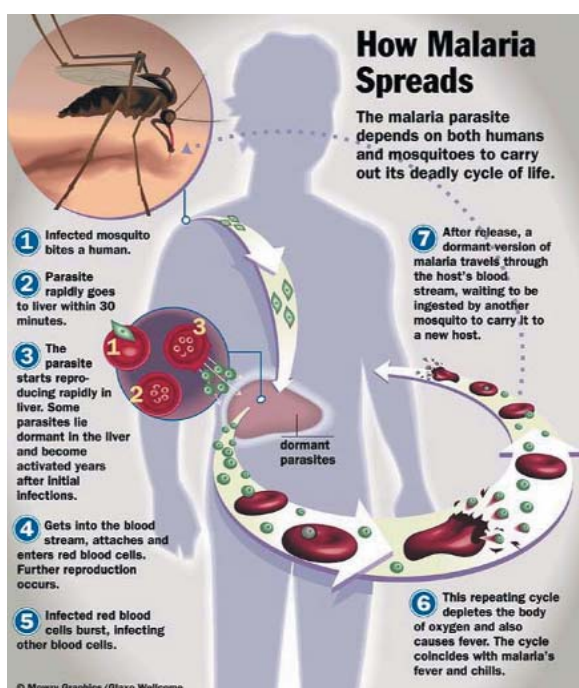
In twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies onder niet-immune reizigers naar gebieden waar malaria endemisch is, werd Malarone vergeleken met mefloquine en chloroquine/proguanil. Malarone wordt gegeven 1-2 dagen vooraf tot 7 dagen na terugkomst, mefloquine 1-3 weken van tevoren tot 4 weken na terugkeer, en chloroquine/proguanil 1 week vooraf tot 4 weken na terugkeer. Malarone werd voor de profylaxe van malaria bij niet-immune reizigers beter verdragen dan mefloquine of chloroquine/proguanil. De effectiviteit van Malarone is vergelijkbaar met die van mefloquine en mogelijk beter dan die van chloroquine/proguanil.

Malarone voorziet in de behoefte aan uitbreiding van het therapeutisch arsenaal voor de behandeling en preventie van malaria.

Ook de behandeling van malaria wordt steeds moeilijker door het oprukken van *P. falciparum*-stammen die resistent zijn tegen de gebruikelijke antimalariamiddelen.

Malarone

Malarone is een fixed-dose combinatiepreparaat van atovaquon en proguanil hydrochloride (250 mg atovaquon/100 mg proguanil HCl per tablet). De combinatie van deze twee middelen werkt als een bloedschizonticide en is tevens werkzaam





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



MODAFINIL
MODIODAL®

Modiodal®: amfetaminevrij middel tegen narcolepsie

Modiodal (modafinil) betekent een doorbraak voor patiënten die aan narcolepsie lijden. Het is een middel met waakzaamheidsbevorderende eigenschappen. Door zijn unieke selectieve activiteit in het centraal zenuwstelsel en een specifiek werkings- en bijwerkingenprofiel onderscheidt Modiodal zich nadrukkelijk van de amfetamines en amfetamineachtige preparaten.

Narcolepsie

Narcolepsie is een chronische neurologische aandoening met een onbekende etiologie. De belangrijkste symptomen zijn overmatige slaperigheid, slap worden van de spieren bij emotionele gewaarwordingen (kataplexie), slaapverlamming en hallucinaties. Deze slaap-waakstoornis heeft een enorme impact op het dagelijks leven van de patiënt en leidt vaak tot onbegrip.

De diagnose narcolepsie wordt op grond van het klinisch beeld gesteld. Dit is niet eenvoudig omdat de ziekte gepaard kan gaan met een gestoord nachtelijk slaappatroon, automatische gedragingen, geheugenproblemen, depressieve stemmingen, seksuele problemen, en wazig zien of dubbelzien. Naast kataplexie is de verhoogde slaapneiging overdag één van de twee kernsymptomen van narcolepsie. Het is geen specifiek verschijnsel. Patiënten klagen regelmatig over vermoeidheid, maar bedoelen daar zelden mee dat ze een verhoogde slaapneiging hebben.

Narcolepsie is dan ook moeilijk te diagnosticeren. Dat blijkt ook uit de cijfers. Naar schatting hebben zo'n 8.000 mensen in Nederland narcolepsie, maar bij slechts 10% is de ziekte gediagnosticeerd!

De behandeling is gecompliceerd en met name gericht op het verhogen van de waakzaamheid overdag, het voorkomen van slaapaanvallen, het onderdrukken van aan de REM-slaap gebonden verschijnselen (zoals kataplexie) en het bevorderen van een goede slaap.

Medicamenteuze behandeling

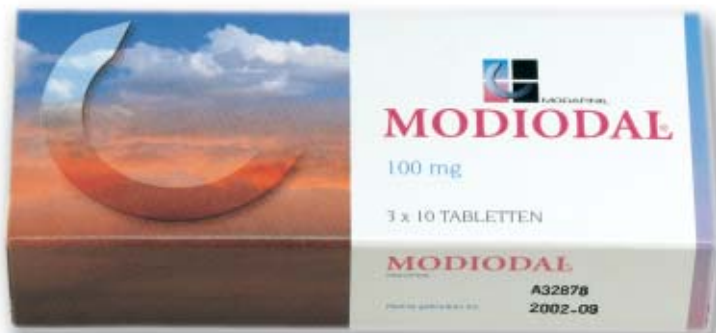
Tot nu toe werden voor de medicamenteuze behandeling van overmatige slaperigheid vooral psychostimulantia, amfetamines en amfetamineachtige preparaten (methyfenidaat) gebruikt. Deze preparaten bleken werkzaam, maar kregen over de jaren een slechte reputatie. Het chronisch gebruik van deze middelen ging gepaard met een hoge incidentie en ernst van bijwerkingen, en veroorzaakte medicatieafhankelijkheid en -tolerantie. Er was dus grote behoefte aan een preparaat dat gunstige effecten op de waakzaamheid combineerde met een gunstig bijwerkingenprofiel, zonder het risico van afhankelijkheid en tolerantie.

Modiodal, nieuw amfetaminevrij geneesmiddel

Modiodal is een innovatieve medicamenteuze behandelingsmogelijkheid, amfetaminevrij en specifiek geïndiceerd voor de behandeling van narcolepsie. Modiodal bevordert de waakzaamheid (preciezer: de vigilantie). Het wordt gekenmerkt door een unieke selectieve activiteit in het centraal zenuwstelsel en een specifiek werkingsprofiel.

Modiodal is chemisch niet gerelateerd aan de traditionele psychostimulantia zoals de amfetamines en methyfenidaat en veroorzaakt niet de kenmerkende bijwerkingen van deze preparaten (onder andere angststoornissen, prikkelbaarheid, bloeddrukstijging). Modiodal onderscheidt zich ook doordat het geen euforiserende eigenschappen heeft. Bovendien leidt het gebruik van modafinil niet tot tolerantie.

Klinische studies bij ongeveer 1.100 patiënten met narcolepsie hebben de voordelen van Modiodal aangetoond. Er werd onder andere een significante verbetering van de slaperigheid overdag en – zeker zo belangrijk – van de levenskwaliteit gevonden. De veiligheid van modafinil werd bij meer dan 2.000 patiënten onderzocht. Het middel werd zeer goed verdragen en veroorzaakte geen medicatieafhankelijkheid.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



NovoNorm®: een prandiale glucoseregulator

Diabetes mellitus gaat gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Slecht geregleerde diabetes verkort de levensverwachting en verhoogt het risico van lange-termijncomplicaties zoals cardiovasculaire aandoeningen, retinopathie, nefropathie en neuropathie.

Meerdere grote studies hebben inmiddels bewezen dat een goede metabole regulatie van diabetes (HbA1c) de kans op late complicaties significant vermindert. De laatste jaren worden echter steeds meer epidemiologische studies gepubliceerd die aangeven dat vooral de postprandiale plasmaglucosespiegel een sterk voorspellende factor is voor de cardiovasculaire mortaliteit.

Prandiale glucoseregulatie

Bij mensen met type-2-diabetes is er sprake van een β -celdisfunctie. Dit uit zich in een te trage en onvoldoende hoge postprandiale insulinesecretiepiek (rode lijn in figuur), terwijl in de basale insulinebehoefte nog in redelijke mate kan worden voorzien.

NovoNorm is een prandiale glucoseregulator. Het herstelt de insulineproductie in reactie op een maaltijd (zwarte lijn in figuur) en voorkomt daardoor zoveel mogelijk te hoge glucosegehalten in het bloed na de maaltijd.

Repaglinide

De werkzame stof in NovoNorm is repaglinide. Dit van carbamoylmethyl-benzoëzuur afgeleide insulinesecretoog werkt zeer snel en kort ($T_{\max}$ en $T_{1/2}$ binnen een uur). Daardoor herstelt repaglinide – als het vlak voor de maaltijd wordt ingenomen – de fysiologische insulinesecretiepiek zonder dat het stimulerende effect aanhoudt tussen de maaltijden door. De

insulinesecretie tussen de maaltijden door keert terug tot het basale niveau, wat de kans op ernstige hypoglycaemie vermindert.

Tot nu toe kon de insulinesecretie alleen gestimuleerd worden met sulfonyleureumderivaten. Maar deze middelen brachten de insulinesecretie tussen

de maaltijden door niet terug tot het basale niveau; de kans op hypoglycaemie nam hierdoor toe. Om dit risico te beperken werden regelmatig tussendoortjes gegeten maar dit had dan weer vaak een nadelig effect op het lichaamsgewicht; het is bekend dat de meeste mensen met type-2-diabetes aan overgewicht lijden.

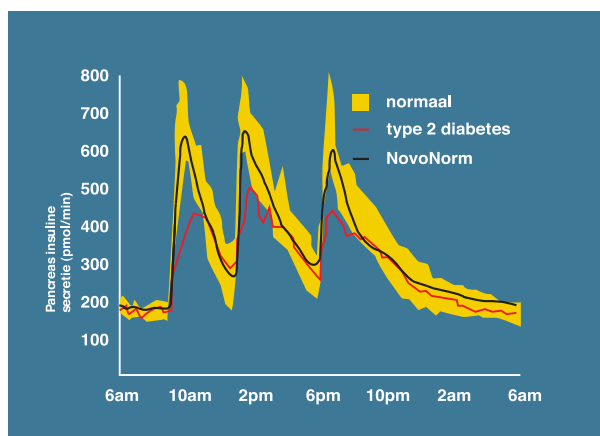
NovoNorm wordt maaltijdgerelateerd ingenomen volgens het principe “maaltijd, NovoNorm – geen maaltijd, geen NovoNorm”. Hierdoor zijn mensen weer vrij om zelf hun eetpatroon van dag tot dag te bepalen. Het aantal doses per dag varieert mee met het aantal maaltijden dat men eet.

Repaglinide wordt gemetaboliseerd in de lever en – in tegenstelling tot de sulfonyleureumderivaten, die renaal worden geklaard – via de gal uitgescheiden. Onlangs heeft de EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) besloten ernstige nierinsufficiëntie niet langer als contra-indicatie op te nemen in de SPC (Summary of Product Characteristics) van NovoNorm. Hiermee is NovoNorm het enige insulinesecretoog dat niet gecontraïndiceerd is bij ernstige nierinsufficiëntie. Deze eigenschap maakt het mogelijk om repaglinide ook voor te schrijven aan patiënten die niet met een sulfonyleureumderivaat kunnen worden behandeld wegens een slechte nierfunctie. Het huidige alternatief voor deze patiënten is een behandeling met insuline.

Conclusie

Repaglinide zorgt voor een betere regulatie, wat zich weerspiegelt in een betere postprandiale glucose-regulatie. Daarnaast vermindert repaglinide het risico van ernstige hypoglycaemie met 59% ten opzichte van de sulfonyleureumderivaten.

Repaglinide is geschikt voor mensen met ernstige nierinsufficiëntie bij wie anders alleen insuline kan worden gebruikt. De maaltijdgerelateerde inname geeft patiënten meer flexibiliteit bij het plannen en overslaan van maaltijden. Patiënten stellen deze vrijheid op prijs. Ook biedt de maaltijdgerelateerde inname de mogelijkheid om iets te doen aan het probleem van overgewicht, waar veel type-2-patiënten mee kampen.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



Synagis®: omdat het leven soms te kwetsbaar is

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is de belangrijkste verwekker van lagereluchtweginfecties bij zuigelingen en jonge kinderen. Jaarlijks worden in Nederland 1.000 – 4.000 kinderen in hun eerste levensjaar in het ziekenhuis opgenomen vanwege een ernstige RSV-infectie. Zo'n 20% van deze kinderen ontwikkelt hierna astmatische klachten. Tot voor kort konden artsen deze kinderen alleen ondersteunende behandeling geven. Recent is Synagis (palivizumab) beschikbaar gekomen, een RSV-specifiek monoklonaal antilichaam dat preventief wordt ingezet om hoogrisicokinderen te beschermen.

Epidemiologie van RSV

Het RSV is een zeer besmettelijk virus dat een seizoensgebonden voorkomen heeft. De eerste RSV-infecties zien we meestal in oktober, waarna de epidemie zich voortzet tot maart/april. Doordat tegen RSV een zeer beperkte en kortdurende immuniteit wordt opgebouwd, komen reïnfecties veelvuldig voor en wordt vrijwel iedereen elk jaar opnieuw besmet. Zo'n tweederde van alle kinderen maakt al in zijn eerste winter een RSV-infectie door.

Risicogroepen

Risicogroepen voor een ernstig verlopende RSV-infectie zijn kinderen jonger dan 6 maanden, (ex-) prematuren, kinderen met bronchopulmonale dysplasie (BPD) of cystic fibrosis en kinderen met aangeboren hartafwijkingen.

Pathofysiologie

Het RSV komt het lichaam binnen via het respiratoir epitheel van de bovenste luchtwegen. Het klinisch beeld lijkt veelal op een normale verkoudheid en bij volwassenen blijft de infectie hiertoe meestal beperkt. Bij liefst 40% van alle primaire RSV-infecties ontwikkelt de infectie zich echter naar de lagere luchtwegen, waarbij een typische RSV-bronchiolitis of RSV-pneumonie kan ontstaan. RSV-infecties resulteren jaarlijks in 1.000 tot 4.000 hospitalisaties onder jonge kinderen, waarbij niet zelden IC-verpleging en beademing noodzakelijk zijn.

Langtermijneffecten van RSV-infectie

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen RSV-bronchiolitis op jonge leeftijd en het ontstaan van astmatische klachten op latere leeftijd. Gebleken is dat een lagereluchtweginfectie door RSV een onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van recurrent wheezing. Daarnaast bestaan er aanwijzingen dat RSV invloed heeft op de ontwikkeling van astma.

Behandeling

De behandeling van kinderen die worden opgenomen met een RSV-infectie blijft voornamelijk beperkt tot

ondersteunende therapie als voeding, vocht en niet zelden zuurstof of beademing. De waarde van corticosteroïden, bronchodilatoren en antivirale therapie in de behandeling van lagereluchtweginfecties door RSV is beperkt; studies geven geen eenduidig antwoord op de vraag of deze middelen waardevol zijn. Vaak worden ze op basis van trial and error ingezet.



Preventie

De beste verdediging tegen RSV lijkt daarom preventie. Doordat actieve immunisatie met experimentele RSV-vaccins tot op heden niet de gewenste veiligheid en effectiviteit opleverde, is de aandacht verschoven naar passieve immunisatie. Uit dit onderzoek is Synagis voortgekomen. Synagis is het eerste RSV-specifieke monoklonaal IgG-antilichaam dat bescherming biedt aan hoogrisicogroepen. In de Impact-studie is aangetoond dat Synagis de incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames met 55% verlaagt.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 1



Visudyne™: de toekomst in zicht

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) is een netvliesafwijking die beperkt is tot de gele vlek en die de belangrijkste oorzaak is van blindheid bij ouderen in de westerse wereld. De prevalentie van deze aandoening neemt aanzienlijk toe met het stijgen van de leeftijd: van 1,6% van de bevolking van 50-59 jaar tot 25 % van de bevolking ouder dan 70 jaar.

Vormen van maculadegeneratie

Negentig procent van de LMD is van atrofische of 'droge' aard. Deze vorm wordt gekenmerkt door verdunning van het maculaweefsel, ontwikkelt zich langzaam en veroorzaakt meestal een gering verlies van zicht. Het belangrijkste symptoom is vaak een achteruitgang van het zicht bij het lezen.

De tweede vorm wordt neovasculaire of 'natte' LMD genoemd vanwege de abnormale groei van nieuwe bloedvaten onder de macula, die lekken en meestal een grote blinde plek in het centrale zicht veroorzaken. Natte LMD wordt gekenmerkt door een snel progressief verlopende maculadegeneratie met loslating van het retinale pigmentepitheel en choroidale neovascularisaties (CNV), gevolgd door een disciform verlittekend eindstadium. De symptomen zijn hindering van nabebelden, geleidelijke visusdaling (als gevolg van een centraal scotoom) en metamorfose. Binnen twee jaar worden de patiënten met neovasculaire LMD wettelijk blind, bij een derde van de gevallen doet zich binnen de vier jaar ernstig verlies van bilateraal zicht voor. De bewegingsvrijheid van de patiënt wordt aanzienlijk beperkt met als gevolg dat de quality of life afneemt en een aanzienlijke claim wordt gelegd op de zorg.

Laserfotocoagulatie

Laserfotocoagulatie is tot op heden de enige beschikbare behandeling voor een geselecteerde, kleine groep patiënten met exsudatieve LMD. Het is een destructieve therapie, die zowel gezonde als aangedane weefsels vernielt en gepaard gaat met een direct verlies van zicht. Daardoor is laserfotocoagulatie minder geschikt voor de behandeling van subfoveale laesies.

Er is daarom een dringende medische behoefte aan een therapie die een bijdrage kan leveren aan de beheersing van de neovasculaire groei en lekkage zonder de onderliggende weefsels die nog steeds effectief zijn, aan te tasten. Zo'n behandeling zou moeten kunnen worden toegepast bij zowel subfoveale als extrafoveale laesies. Ook zou een dergelijke behandeling de door de aandoening veroorzaakte daling van het gezichtsveld moeten remmen, zonder een iatrogene verslechtering van de zichtfunctie te veroorzaken.

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie (PDT) is een technologie waarbij door licht geactiveerde geneesmiddelen gebruikt worden voor de behandeling van een breed scala van aandoeningen. Aanvankelijk werd de fotodynamische therapie gebruikt in de behandeling van kanker. Dankzij innovatieve research wordt deze therapie nu ook toegepast als doorbraakbehandeling in de oogheelkunde, en bij auto-immuunziekten en cardiovasculaire aandoeningen.

Omdat het geneesmiddel in de aangedane weefsels accumuleert en het licht direct op deze weefsels is gericht, vormt fotodynamische therapie een zeer selectieve behandelingsmethode. Deze selectiviteit is bijzonder omdat het de beschadiging van omliggend gezond weefsel vermindert. Fotodynamische therapie is een licht invasieve procedure die makkelijk kan worden uitgevoerd in een poliklinische setting

Visudyne

Verteporfin, het molecuul dat door licht geactiveerd wordt, accumuleert selectief in neovasculaire weefsels en wordt snel na toediening geëlimineerd. De snelle opname in de weefsels maakt het mogelijk binnen enkele minuten met lichtapplicatie te starten, de korte eliminatiefase betekent dat de residu-fotosensitiviteit binnen 24 uur verdwenen is. Hoewel PDT met verteporfin een palliatieve behandeling is, staan de veiligheid en tolerantie zowel oculair als systemisch herhaalde toediening toe.

