

**SPECIAL
GALENUSPRIJS**

HET
TIJDSCHRIFT
VOOR
DE
HUISARTS

patient care

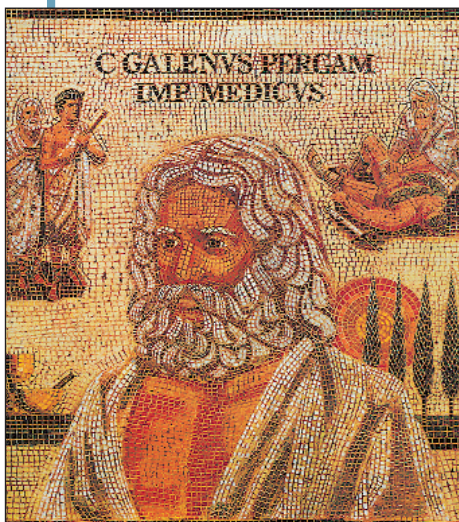
ISSN 0770-4224 - speciale editie - mei 2002



■ **Vlieg**

■ **Geneesmiddelen zijn opmerkelijk veilig**

■ **Zeven toponderzoekers dingen naar Researchprijs**



Kandidaten voor de Nederlandse Galenusprijs 2002

- *Almogran®: een nieuwe triptan*
- *Aranesp®: resultaat van smart science*
- *Glivec®: opzienbarende doorbraak in de oncologie*
- *Kaletra®: een tweede generatie proteaseremmer*
- *Keppra®: een nieuw middel voor een oude aandoening*
- *NeisVac-C™: meningokokken-C-vaccin*
- *Reductil®: behandeling van ernstig overgewicht*
- *Xeloda®: de eerste orale tumorgeactiveerde therapie*





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2



Nu de lente op kruissnelheid is, duiken er logees op die we liever kwijt dan rijk zijn. Rond de lamp in de eetkamer draaien satellieten met een snelle omlooptijd. Als je koffie haalt, verlaten ze hun baan en landen op de broodjes. Deze donkere schepselen is een kort leven toebedeeld. Omdat je de kwaadste niet bent, zou je ze met plezier een beetje geluk gunnen. Maar het besef dat ze daarvoor onprettig omgaan met je voedsel, weegt ruimschoots op tegen die vrome voornemens. Je brengt de wetenschapspagina van de Volkskrant in aanslag en haalt uit. Het wezentje dat fracties van een seconde eerder rustig in het deeg zat te sopen, reageert met reflexen van een verbluffende efficiëntie. Als bij toverslag is de landingsplaats leeg. De gevleugelde geleedpotige materialiseert dertig centimeter hoger, klaar om door te stijgen naar het plafond. Maar deze keer zegevieren de gewervelden. Je mensenhersen, die tienduizend maal zwaarder zijn dan het doelwit van hun gecoördineerde activiteit, hebben de baan van de krant aangepast en treffen het weg-schietende insect vol in de vlucht. Je wil het lijkje weghalen, maar als je dichterbij komt, springt het weer op zijn pootjes. Het volgende moment maakt de vlieg opnieuw deel uit van de verkenner rond de lamp. Niemand

VOORWOORD

Vlieg

kan nog uitmaken welk van die gonzende puntjes ternauwernood aan je wrekende arm is ontsnapt...

Niemand? Dat valt nog af te wachten. Je hebt de vlieg een fikse opdoffer verkocht. Daardoor heeft hij vrijwel zeker inwendig letsel opgelopen. Mettertijd eist die schade zijn tol. In een veelgeprezen boek over het mechanisme van het ouder worden beschrijven Robert Ricklefs en Caleb ("Tuck") Finch de verschillende manieren waarop organismen oud worden.¹ Bij vliegen treedt na het verpoppen geen celdeling meer op. Dat heeft voor de diertjes zelf zegenrijke gevolgen. Met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid kunnen we stellen dat geen enkele van de zijjoe-nen volwassen vliegen die de mensheid ooit hebben geteisterd, gestorven is aan kanker. Die zekerheid heeft ook een keerzijde. Wondheling is de vliegenmaatschappij vreemd. Schade stapelt zich op. Diptera die de wereld hebben gezien, missen niet zelden stukjes vleugel of een antennesegment. Naarmate ze ouder worden, gaat hun chitinepantser steeds meer lijken op het koetswerk van een Fiat Mirafiori in een voorstad van Kinshasa. Het wordt op den duur te veel voor één vlieg. Buiten wordt hij de prooi van een zwaluw; binnenshuis ligt hij op een dag ondersteboven op de vensterbank.

Stephen Jay Gould had ons al geleerd dat het ontstaan van de menselijke soort een kwestie van toeval was.² Nu wetenschappers hebben ontdekt dat er meer genen zitten in een rijstplantje dan in een mens, is het moment gekomen om de hoogmoed over onze soort definitief op te bergen.^{3,4} Praktische gevolgen hoeft dat overigens niet te hebben. Zoals de verschillen tussen vlieg en mens illustreren, bezit ons organisme een niveau van complexiteit dat de bouwplannen van de meeste ongewervelden vele malen overtreft. Dit lichaam, dat kan genezen van duizenden ziekten; dat gruwelijke verwondingen te boven kan komen en compensatiemechanismen bezit voor de

meest waanzinnige vormen van gebrekkig functioneren, stelt ons in staat om tachtig jaar en ouder te worden. Bovendien zijn we voorzien van hersenen, die rusteloos op zoek zijn naar manieren om dat lichaam te helpen in zijn strijd tegen het verval. Naarmate we meer weten over ons eigen organisme, nemen de vragen veeleer toe dan af. Voor Galenus met zijn humoraalleer, waren ziekte en gezondheid een kwestie van evenwicht tussen vier lichaamssappen. De anatomen van de Renaissance confronteerden de mens met zijn morfologie; de histologen en fysiologen van de negentiende eeuw maakten er een biologische machine van, met wetmatigheden die berustten op fysische en chemische processen. Toch zijn de meeste van hun mechanistische modellen ondertussen verlaten of in een ruimere context geplaatst. Terwijl fysici in de kosmos en het atoom zoeken naar een soort 'theorie van alles', is er geen hoop dat de studie van het menselijke lichaam tot een vergelijkbaar allesomvattend inzicht zal leiden. De zoektocht naar meer inzicht en de praktische implicaties daarvan, de ontwikkeling van nieuwe therapieën, vergen steeds grotere inspanningen. Duidelijke, maatschappelijk relevante doelstellingen formuleren en deze op een innoverende wijze realiseren, is een grote uitdaging voor farmacologen in de academische wereld en de industrie. Ik neem mijn petje af voor de mensen die met zich grote helderheid begeven op dat moeizame pad.

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

Referenties:

1. Ricklefs RE, Finch CE. Ouder worden: over de biologie van veroudering. De Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Techniek. Beek, 1997. ISBN 90-73035-61-9.
2. Gould SJ. Wonderlijk leven: over toeval en evolutie. Uitgeverij Contact. Amsterdam, 1991. ISBN 90-254-6871-3.
3. Yu J et al. A Draft Sequence of the Rice Genome (*Oryza sativa* L. ssp. *indica*) Science 2002;296:79.
4. Goff SA et al. A Draft Sequence of the Rice Genome (*Oryza sativa* L. ssp. *japonica*). Science 2002;296:92.

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 deze handeling verricht.

HET
TIJDSCHRIFT
VOOR
DE
HUISARTS

INHOUD

Vlieg

3

J.M.L. Bosmans, arts

Hoofdredacteur Patient Care

Geneesmiddelen zijn opmerkelijk veilig

6

Interview met professor Chris van Boxtel, hoogleraar Klinische Farmacologie van de Universiteit van Amsterdam en voorzitter van de Afdeling Klinische Farmacologie & Farmacotherapie in het AMC. Sinds 1995 maakt hij deel uit van de jury van de Galenusprijs. Volgens Van Boxtel is een goed deel van het klinische onderzoek naar de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen nutteloos, en daarmee onnodig kostenverhogend.

De Galenusprijzen 2002

Samenstelling jury Galenusprijs

9

Reglement Galenusprijs

10

Kandidaten voor de Galenus Researchprijs

11

Dit jaar werd een record aantal dossiers ingediend voor de Nederlandse Galenusprijs. Naast de acht kandidaten voor de Geneesmiddelenprijs dongen dit jaar ook zeven onderzoekers naar de Researchprijs.

De kandidaten voor de Galenus Geneesmiddelenprijs

- Almogran®: een nieuwe triptan 14
- Aranesp®: resultaat van smart science 15
- Glivec®: opzienbarende doorbraak in de oncologie 16
- Kaletra®: een tweede generatie proteaseremmer 17
- Keppra®: een nieuw middel voor een oude aandoening 18
- NeisVac-C™: meningokokken-C-vaccin in een voorgevulde spuit 19
- Reductil®: nieuwe optie voor de behandeling van ernstig overgewicht 20
- Xeloda®: de eerste orale tumorgeactiveerde therapie 21



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2002

Interview

Geneesmiddelen zijn opmerkelijk veilig

Een goed deel van het klinische onderzoek naar de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen is nutteloos, en daarmee onnodig kostenverhogend. Dat is althans de mening van professor Chris van Boxtel, hoogleraar Klinische Farmacologie van de Universiteit van Amsterdam en voorzitter van de Afdeling Klinische Farmacologie & Farmacotherapie in het AMC. Van Boxtel neemt in september de prestigieuze *Honorary Fellowship Award* van de *American College of Clinical Pharmacology* in ontvangst. Hij zetelt sinds 1995 in de jury van de Galenusprijs.



Professor dr. Chris van Boxtel: "Geneesmiddelen waren een gespreksonderwerp aan tafel. De eerste geruchten over thalidomide werden thuis uitvoerig besproken"

"Mijn vader kwam uit de farmaceutische industrie. Geneesmiddelen waren daarmee een gespreksonderwerp aan tafel. De allereerste geruchten over thalidomide bijvoorbeeld werden thuis uitvoerig besproken", zegt Chris van Boxtel. Door die uitspraak legt hij meteen een verband met het onderwerp dat hem al een leven lang fascineert: de veiligheid van geneesmiddelen. Toch zag het er aanvankelijk naar uit dat hij een heel andere richting uit zou gaan. Na zijn geneeskundestudie in Leiden promoveerde de jonge arts bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB). Met een proefschrift over immunologie op zak volgde hij in Amsterdam de opleiding

tot internist. Zijn curriculum vitae wekte de belangstelling van mensen die zijn carrière ingrijpend zouden beïnvloeden. Van Boxtel: "In het Karolinska Instituut in Stockholm startte professor Folke Sjöqvist op dat moment een onderzoekslijn naar de farmacologie van immunosuppressiva. Ik kreeg de gelegenheid om acht maanden bij de *godfather van de klinische farmacologie in Europa* te werken. Een Amerikaanse collega, John T. Wilson, ook gast in dat laboratorium, introduceerde me later aan de Vanderbilt University in Nashville, Tennessee, waar ik onderzoek

over het metabolisme van geneesmiddelen bij dieren en mensen verrichtte. De farmacologie van cytostatica leerde ik in de Afdeling Klinische Farmacologie van het *National Cancer Institute* in Bethesda."

Weggegooid geld

Na zijn opleiding tot klinisch farmacoloog keerde Chris van Boxtel terug naar Nederland.

Zijn afdeling in het AMC kreeg op korte tijd een internationale reputatie inzake de rela-

tie tussen de kinetiek en de dynamiek van geneesmiddelen. In 1987 werd zijn interessegebied opnieuw aanzienlijk verruimd. "Dr. Kees van Winsum die toen

Met drug safety is niet veel researchgeld in de wacht te slepen.

medisch directeur was bij MSD, voelde haar-scherp aan dat de farmaco-epidemiologie, de manier waarop geneesmiddelen konden worden bestudeerd na hun introductie op de markt, de farmaceutische sector ingrijpend zou beïnvloeden. Hij riep uit leden van de Federatie van Industrie Artsen een commissie in het leven en vroeg mij om secretaris te worden. Daaruit groeide het eerste Nederlandse rapport over farmaco-epidemiologie, FIA'S Pharmacoeepidemiology. Ik werd toen ook lid van de *International Society of Pharmacoeepidemiology* en sindsdien is mijn belangstel-

ling steeds meer in de richting van *drug safety* gegaan.

Producten met spectaculaire nieuwe eigenschappen, liggen goed bij de producent en de consument. Dat weten autoverkopers even goed als farmaceuten. Mensen die over veiligheid zeuren, zeker aan het einde van de ontwikkelingsperiode, zijn lastposten en pretbedervers. Van Boxtel: "Voor een klinisch farmacoloog is met *drug safety*, in tegenstelling tot het effectiviteitsonderzoek, tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel niet veel researchgeld in de wacht te slepen." Gaan er dan niet ontzettend veel financiële middelen naar veiligheidsonderzoek? Chris van Boxtel nuanceert: "Ja, officieel wel; maar voor een groot stuk is dat weggegooid geld. Als je nagaat waarom geneesmiddelen van de markt worden gehaald, dan is dat bijna nooit om redenen die er bij het klinisch geneesmiddelenonderzoek uit konden komen. Je moet twee dingen onderscheiden: neveneffecten die je kunt verwachten en zogenaamde idiosyncratische bijwerkingen. De eerste zijn gebaseerd op de farmacologie van het middel. Als je een bètablokker bestudeert, dan weet je van tevoren dat je patiënten sneller moe worden als ze een trap op lopen, dikke benen hebben enzovoort. Met een onderzoeksgroep van 200 tot 300 patiënten weet je perfect waar je aan toe bent. Maar de bijwerkingen die een geneesmiddel onderuit halen, kennen een veel lagere frequentie. Denk aan het beenmergremmende effect van chlooramfenicol, dat je ziet bij één persoon op vijftienduizend. Om dat soort problemen te ontdekken, moet je terugvallen op geavanceerde postmarketing onderzoeksmethoden, waarbij het voorschrijfgedrag liefst niet wordt beïnvloed. Methodologisch is farmaco-epidemiologie een heel ingewikkeld vak."

In de epidemiologie komt de wiskunde voortdurend om het hoekje kijken; maar je hebt geen ingewikkelde formules nodig om in te zien dat de stellingen van Van Boxtel méér zijn dan een boutade. "Het gemiddelde aantal patiënten waarop het middel wordt uitgetest vóór het op de markt komt, ligt rond de 1.500. De ervaring heeft geleerd dat bijwerkingen



"Een product uitproberen bij 3.000 patiënten geeft qua veiligheid nauwelijks méér zekerheid dan bij 300."

met een lagere incidentie dan 1 op 500 niet meer herkend worden in fase III als dezelfde klacht ook spontaan kan voorkomen, met andere woorden als de achtergrondincidentie groter dan nul is. De zogenaamde *rule of threes* zegt dat als een bijwerking niet gezien wordt bij *n* patiënten, er 95 procent kans is dat de werkelijke incidentie kleiner is dan 3 gedeeld door *n*. Stel dat je een bijwerking niet hebt gevonden bij 1.500 patiënten. Volgens de *rule of threes* heb je 95% kans dat de werkelijke incidentie kleiner is dan 3 op 1.500, zo'n 0,2 procent. Dat lijkt heel weinig; maar als achteraf een miljoen patiënten het middel gebruiken, dan is die 0,2 procent al gelijk aan 2.000 individuen!"

Veel veiligheidsonderzoek is daarom louter oogverblindend, heeft professor Van Boxtel lang geleden geconcludeerd. "Achtien jaar lang ben ik voorzitter van de medisch-ethische commissie in het AMC geweest. Een van de problemen waar we steeds tegen aanliepen, was dat de industrie protocollen indiende met de titel

Efficacy and safety of... Terwijl het aantal patiënten dat werd voorgesteld ruim voldoende was voor de *efficacy* maar nimmer relevant voor de *safety*!"

Onderwijs verbeteren

Laten we in deze tijd van besparingen het beschikbare geld besteden aan zinvolle doelen, zegt Van Boxtel. "Een nieuw geneesmiddel ontwikkelen kost heden ten dage zo'n 300 miljoen euro. De ontwikkelingskosten drukken op de prijs en tegelijk zijn ze wellicht overdreven hoog. Een product uitproberen bij 3.000 patiënten geeft nauwelijks méér zekerheid dan bij 300. En de praktijk wijst het uit: hoewel de uitgaven voor onderzoek naar de veiligheid een veelvoud zijn van wat vroeger werd uitgegeven, ligt het aantal middelen dat wegens idiosyncratische bijwerkingen van de markt wordt genomen, onveranderd rond vier per jaar."

Het zal nooit mogelijk zijn om geneesmiddelen vooraf te testen op een miljoen mensen. Zullen nieuwe middelen per definitie onbetrouwbaar blijven? Ondanks alles is Van Boxtel optimistisch: "Herschel Jick, één van de pioniers van het onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen, schreef in de jaren '70 in de *NEJM*: 'Drugs are remarkably non-toxic.'¹ En zo is het. Gelukkig voor de mensheid zijn de meeste geneesmiddelen voor de meeste mensen gewoon veilig."

Als bijkomende inspanningen vanwege de farmaceutische industrie geen zoden aan de dijk zetten, hoe kunnen we er dan voor zorgen dat er minder ongelukken gebeuren? In de eerste plaats door het onderwijs te verbeteren,

meent Chris van Boxtel. "De tijd die een geneeskundestudent besteedt aan gestructureerd onderwijs in de farmacotherapie, ligt thans onder de vier pro-

Bij 17 procent van de ziekenhuisopnamen is er een verband met geneesmiddelen.

cent van het curriculum. De gemiddelde dokter moet het zichzelf leren, achteraf. Daarbij vallen brokken. Uit onderzoek van de jaren negentig kwam naar voren dat een patiënt in Nederland zo'n 30 tot 40 procent kans heeft



"In de ontwikkelingslanden is de markt voor geneesmiddelen gigantisch. Producenten en producten zijn overal in het straatbeeld aanwezig."

dat hij door een pas afgestudeerd arts een verkeerd geneesmiddel krijgt voorgeschreven of een verkeerde dosering, of dat hem geen adequate informatie over de medicatie wordt verstrekt.²

In de praktijk vertonen geneesmiddelen een veel hogere frequentie van bijwerkingen dan je op basis van hun intrinsieke eigenschappen zou verwachten. Bij zeven-tien procent van de ziekenhuisopnamen is er een verband met de geneesmiddelen die mensen gebruiken.³

De Canadees Lazarou kwam in het midden van de jaren negentig tot de conclusie dat geneesmiddelen op de vierde tot zesde plaats stonden qua doodsoorzaak!⁴

Het overgrote deel van die *drug related morbidity* is volgens Van Bortel vermijdbaar: fouten bij het voorschrijven, gebrek aan therapietrouw, onderdosering, interacties, gebrek aan follow-up... maar ook het niet voorschrijven van een geneesmiddel wanneer dat geïndiceerd is. "Wij Nederlanders kloppen onszelf graag op de borst dat zo weinig consulten hier eindigen met een prescriptie, zo'n 50 tot 60 procent. In landen als Frankrijk en België is dat meer dan 90 procent. Zelfs in Scandinavië, waar de praktische farmacotherapie bijna uitgevonden is, krijgt zo'n 75 procent van de patiënten een voorschrift. Is 50 tot 60% dan wel zo goed? Als je een patiënt met bekende hypertensie of met depressie onbehandeld laat, maak je je schuldig aan een soort omgekeerde *drug related morbidity*."

Aandacht voor derde wereld

De Amsterdamse hoogleraar bereidt er zich op voor zijn beroepsleven in schoonheid af te ronden. De laatste jaren treedt hij geregeld op als consultant voor de Wereldgezondheidsorganisatie in ontwikkelingslanden. Maar de derde wereld is nog op een andere manier prominent aanwezig. Vorig jaar verscheen *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Pharmacology*.⁵ "Het is een handboek dat is gegroeid uit mijn ervaringen met onderwijs in derdewereldlanden. De ziekteproblematiek in die landen verschilt ingrijpend van de onze. In de Filipijnen heeft hypertensie een heel andere dimensie dan bijvoorbeeld parasitaire aandoeningen." De behoefte aan degelijk onderwijs in de farmacologie is in ontwikkelingslanden zeer reëel. "Hoewel de budgetten voor

gezondheidszorg beperkt zijn, is de potentiële markt voor geneesmiddelen gigantisch. In landen als India en Indonesië zijn alle grote

producenten en hun producten via reusachtige *billboards* prominent in het straatbeeld aanwezig." Van Bortel en zijn collega's kregen subsidie om 800 exemplaren in derdewereldlanden te verspreiden,

Chris van Bortel vertegenwoordigde Nederland op het beraad van de Internationale Galenusprijs 2000 in Parijs. Hij had een afspraak met de geschiedenis: in een gloedvol betoog wist hij, ondanks het feit dat alleen Nederland Remicade had voorgedragen, zijn confraters te overtuigen van de superieure kwaliteit van de 'Nederlandse' kandidaat.

In 2002 werd een record aantal dossiers ingediend voor de Nederlandse Galenusprijs. Naast acht kandidaten voor de Geneesmiddelenprijs dongen dit jaar ook zeven onderzoekers naar de Researchprijs. Chris van Bortel: "Het naast elkaar beoordelen van verschillende producten heb ik steeds een uitdaging gevonden. Je mag het belang van de Galenus Geneesmiddelenprijs niet onderschatten. Als die prijs uitgroeit tot een 'Nobelprijs' voor de farmaceutische industrie, dan kun je met zo'n prijs sturend optreden. Je stimuleert innovatie, geeft ook aan dat je verlangt dat nieuwe middelen aan een bepaald maatschappelijk doel beantwoorden. Met de Researchprijs vis je in water waar veel meer concurrentie is; al blijft het hoge bedrag dat aan de Galenus Researchprijs verbonden is, natuurlijk erg aantrekkelijk. Maar in het dagelijkse spraakgebruik is de Galenusprijs toch synoniem met de Geneesmiddelenprijs. En daar sta ik volledig achter."

Referenties:

1. Jick H. Drugs: remarkably nontoxic. *New Engl J Med* 1974; 291:821-828.
2. Ariëns J, Bortel L van, Bortel CJ van, Gribnau FWJ, Rees H van, Saxena PR, Sitsen JMA, Vollebrect JA, Vries ThPGM de. Farmacotherapie onderwijs; van kennis naar kunde. Rapport ten behoeve van de Decanen van de Nederlandse Faculteiten Geneeskunde. Medisch-Farmaceutische Research, Utrecht, 1993.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
4. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996;16, 701-707.
5. Bortel CJ van, Santoso B, Edwards IR. *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, John Wiley & Sons Ltd.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2

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 Farmacotherapie
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
Universiteit Maastricht

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie,
afd. Farmacologie & Toxicologie
UMC St. Radboud te Nijmegen

Professor dr. J. Verhoef

Hoogleraar Besmettingsleer, in het bijzonder
Klinische Microbiologie en Infectieziekten
UMC Utrecht

Professor dr. A.P. IJzerman

Hoogleraar Medicinal Chemistry
Universiteit Leiden



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 € 5.700. 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 2001 en 31 december 2001 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 2

Zeven toponderzoekers dingen naar Researchprijs

Afgelopen jaar bekroonde de jury van de Galenus Researchprijs in de persoon van dr. H.M.W. Verheul een veelbelovend onderzoeker in de strijd tegen kanker. Verheul legde een verband tussen de angiogenese van tumoren en de activiteit van trombocyten. Het lijkt erg waarschijnlijk dat dit jaar een even interessante winnaar uit de bus komt. De zeven kandidaten zijn stuk voor stuk toponderzoekers, wier projecten mooie perspectieven openen voor de toekomst van het geneesmiddel. We laten de kandidaten in alfabetische volgorde de revue passeren.

Dr. Margot Beukers is assistent-hoogleraar farmacologie aan de Universiteit Leiden bij het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research. Haar nominatie voor de Galenus Researchprijs heeft zij te danken aan haar vooraanstaande rol in de *G protein coupled receptor database* (GPCRDB). De GPCRDB is een catalogus van G-eiwitgekoppelde receptoren, die het aangrijpingspunt vormen voor het merendeel van de beschikbare geneesmiddelen.

De database werd opgericht in 1996. Sinds het begin is het project sterk geëvolueerd. Alle op het internet beschikbare GPCR-gereleerde informatie werd in de gegevensbank geïntegreerd. Er werden ook diverse softwaretools ontwikkeld om informatie over een receptor te extrapoleren naar verwante receptoren. Dat de mogelijkheden van de GPCRDB worden gewaardeerd, blijkt uit het aantal bezoekers, dat dagelijks rond de 3.000 schommelt. Wie ook graag een kijkje neemt in de GPCRDB, kan terecht op www.gpcr.org.

Dr. W. Matthijs Blankesteijn is assistant-hoogleraar farmacologie aan het CARIM (Cardiovascular Research Institute) van de Universiteit Maastricht. Zijn onderzoeksterrein is het wondhelingsproces in het hart na een myocardinfarct.

Wanneer het herstel van een hart na een myocardinfarct wordt gevolgd, valt op dat niet alleen celaantallen onder controle staan maar dat al die cellen ook op het juiste moment op de goede plaats en in de juiste oriëntatie aanwezig moeten zijn om het herstel adequaat te laten verlopen. Over regelmechanismen die dit soort processen besturen is nog maar heel weinig bekend. Een methode om regelmechanismen te identificeren is de subtractiehybridisatie. Met deze techniek hebben Blankesteijn en collega's in hypertrofische harten een verhoogde expressie gevonden van een lid van de familie van de frizzled-genen, frizzled-2. Ook vonden zij diverse aanwijzingen voor een relatie tussen expressie van componenten van het frizzled-systeem en cardiovasculaire remodeling.

Het onderzoek van dr. A.H. Jan Danser, verbonden aan de afdeling farmacologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam, is toegespitst op de betekenis van het lokale renine-angiotensinesysteem en synthese van de betrokken componenten door de weefsels.

De experimenten van dr. Danser tonen aan hoeveel angiotensine er 'lokaal' (buiten de bloedbaan) wordt geproduceerd, waar deze productie zich afspeelt (in de vloeistof tussen, op of in de cellen) en hoe zij wordt beïnvloed door ACE-remmers en angiotensinereceptor-

antagonisten. Tot dusver zijn de gunstige effecten van deze middelen altijd verklaard door een lokaal werkingsmechanisme. Het huidige onderzoek geeft voor het eerst een gedetailleerd inzicht in deze lokale fenomenen. Duidelijk is geworden dat de lokale angiotensineconcentratie afhangt van de opname uit het circulerende bloed met behulp van een receptor.

Recent is door dr. Danser een nieuwe onderzoekslijn opgestart naar de bijdrage van stikstofmonoxide en *endothelium-derived hyperpolarizing factors* aan de vaatverwijdende effecten van bradykinine, en naar de mogelijkheid dat de bradykininepotentiërende effecten van ACE-remmers (deels) onafhankelijk zijn van het feit dat ACE-remmers de afbraak van bradykinine remmen. Ten slotte heeft dr. Danser veel ervaring opgebouwd op het gebied van functional genomics, het in kaart brengen van de functionele gevolgen van renine-angiotensinesysteem-genpolymorfismen.

Dr. Klaas Poelstra is werkzaam aan het Groningen Research Institute of Pharmacy. Hij promoveerde op een studie naar trombose- en ontstekingsremmende mechanismen in de vaatwand van de nier. In 1992 gaf hij de aanzet tot een nieuwe onderzoekslijn binnen de vakgroep pathologie naar endotoxinedetoxificerende mechanismen in de vaatwand. In 1996 begon hij als postdoc in de werkgroep farmacokinetiek en drug delivery. Hij leidt er een team dat werkzaam is op het gebied van de selectieve afgifte van geneesmiddelen.

Een belangrijk huidig project van dr. Poelstra is de ontwikkeling van leverspecifieke toedieningsvormen van corticosteroïden en andere antifibrotische farmaca. Daarnaast

leidt hij teams die onderzoek verrichten naar therapeutische toepassingen van alkalische fosfatase, onder meer voor de bestrijding van sepsis. Dr. Poelstra was recent trouwens een van de medeoprichters van PharmaAware, een start-upbedrijf dat zoekt naar een preparaat op basis van alkalische fosfatase dat endotoxine rechtstreeks onschadelijk kan maken.

Met een leeftijd van 31 jaar is dr. Raymond Schiffelers van het Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences de jongste kandidaat. Voor zijn promotie verrichte hij onderzoek naar liposomale targeting van antimicrobiële middelen naar bacteriële infecties. Het onderzoek was toegespitst op twee gebieden: de identificatie van factoren bij het liposoom en de geïnfecteerde gastheer die bijdragen aan de voorkeurslokalisatie van liposomen in infecties; en research naar de therapeutische doeltreffendheid van optimale liposoomformuleringen van antimicrobiële middelen in klinisch relevante ratmodellen.

Het huidige onderzoek van Raymond Schiffelers concentreert zich op de bestrijding van angiogene tumorbloedvaten met peptide targeted liposomen. Meer bepaald wordt gezocht naar nieuwe liganden die kunnen worden aangewend om nog onbekende receptorstructuren op angiogene endotheelcellen te bereiken via targeting. Vermoedelijk kan door het gebruik van liposomen als een platform voor multiële blootstelling van liganden een grotere hoeveelheid vaten worden beïnvloed door antiangiogene behandeling.

Dr. Martine Smit is de tweede kandidaat afkomstig uit het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research. Zij is verbonden aan het departement voor farmacochemie, waar onderzoek wordt verricht naar de constitutieve

activiteit van *G protein coupled receptors* (GPCR's) en de ontwikkeling van potente en selectieve liganden die op deze receptoren werken. Constitutieve activiteit is activiteit in afwezigheid van een agonist. Dr. Smit heeft aangetoond dat de histamine H1- en H2-receptor in hoge mate constitutief actief zijn. Dit heeft geleid tot de ontdekking van een nieuwe mechanistische basis voor de werking van therapeutisch belangrijke histaminerge antagonisten en een herclassificering van histaminerge liganden.

Dr. Smit startte een nieuwe onderzoekslijn naar humane en viraal gecodeerde chemokinerereceptoren. DNA-virussen zoals het Kaposi sarcoma-associated Herpes-virus (KSHV) en het cytomegalovirus bevatten DNA-sequenties die coderen voor proteïnen die homoloog zijn met cellulaire chemokinerereceptoren. In tegenstelling tot hun cellulaire partners vertonen deze virusgecodeerde GPCR's wél constitutieve activiteit. De rol van deze vGPCR's is nog niet duidelijk. Men denkt dat dit fenomeen een belangrijk kenmerk is van virale pathogenese en virussen gebruikmaken van deze eigenschap om de homeostase van geïnfecteerde cellen te veranderen via hun gecodeerde GPCR's.

Smit en haar collega's hebben ook vooruitgang geboekt in het onderzoek naar constitutief actieve signalerende eigenschappen van ORF74, een GPCR dat wordt gecodeerd door KSHV, en – vooral – van US28, een GPCR gecodeerd door het cytomegalovirus dat wordt gezien als een risicofactor voor vaat-aandoeningen zoals atherosclerose.

Ook dr. Bob van de Water is verbonden aan het LACDR. De afdeling voor toxicologie, waartoe hij behoort, houdt zich bezig met de ontrafeling van moleculaire mechanismen

van celbeschadiging bij geneesmiddelengebruik, en de cellulaire respons op celbeschadiging op cel- en orgaanniveau.

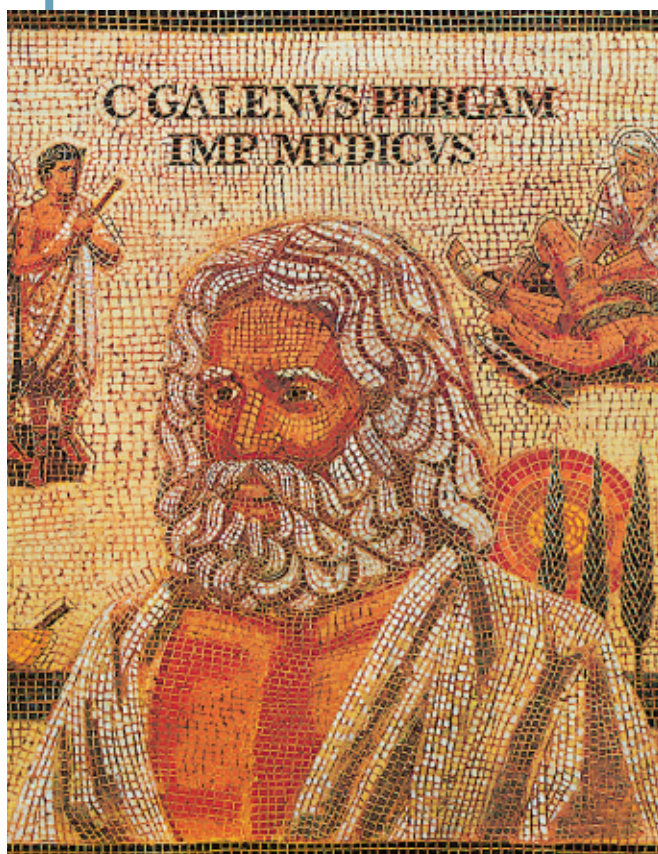
Het onderzoek van dr. Van de Water is voornamelijk gericht op de rol van de gewijzigde cel-matrix- en cel-celadhesie bij de controle van cellulaire processen in normale en afgestorven weefsels. Er is toenemend bewijs dat een gewijzigde samenstelling van een extracellulaire matrix (ECM) en gecompromitteerde interacties tussen cellen en de ECM betrokken zijn bij verschillende pathologische aandoeningen, zoals kanker en acute en chronische nierziekten. Een beter inzicht in de moleculaire signaalcascades die de celadhesie of -migratie controleren, ofwel na de celaanhechting plaatsvinden, kan leiden tot de identificatie van kritische targets voor therapeutische interventies.

Concreet bestudeert Van de Water de rol van focaal adhesiekinase (FAK) in de controle van celmigratie en -overleving bij normale cellen tumorcellen, zowel in vitro als in vivo.

■



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2



■ Almogran®	Almirall Prodesfarma B.V.
■ Aranesp®	Amgen B.V.
■ Glivec®	Novartis Pharma B.V.
■ Kaletra®	Abbott B.V.
■ Keppra®	UCB Pharma B.V.
■ NeisVac-C™	Baxter B.V.
■ Reductil®	Abbott B.V.
■ Xeloda®	Roche B.V.

Uitreiking:

Op dinsdag 28 mei 2002 om 17.30 uur, in het Rosarium te Amsterdam.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2002



Almogran[®]
almotriptan 12,5mg

Almogran[®]: een nieuwe triptan

Migraine is een invaliderende ziekte die veel mensen beperkt in hun gewone dagelijkse activiteiten. Niet minder dan 6% van de mannen en 15-18% van de vrouwen lijdt in meer of mindere mate aan migraineaanvallen. 53% van de aanvallen zijn dusdanig ernstig dat de patiënt bedrust moet houden.

In de Verenigde Staten kost het ziekteverzuim door migraine jaarlijks tussen de 5,6 en 17,2 miljard dollar.¹ En een recent onderzoek van de World Health Organization (WHO) heeft laten zien dat migraine samen met dementie en psychose één van de meest invaliderende chronische ziekten is.

Met de komst van de triptanen is de behandeling van migraine sterk verbeterd. Toch blijken veel migrainepatiënten niet tevreden te zijn met hun huidige behandeling. Ze vinden het effect onvoldoende en ervaren te veel bijwerkingen.

Op beide punten biedt Almogran[®] nieuwe mogelijkheden ten opzichte van de standaard. Dit werd onlangs bevestigd in een meta-analyse van prof. dr. M.D. Ferrari in The Lancet.

Aanhoudend pijnvrij

Er is veel gesproken over de doeltreffendheid van triptanen. De vraag is echter hoe je effectiviteit meet. De International Headache Society kiest in haar guidelines voor het criterium 'pijnvrij op 2 uur', en dit is klinisch ook de relevantste parameter. Maar hoofdpijn kan soms binnen 24 uur na de initiële verlichting terugkeren (de zogenaamde recurrence), wat kan leiden tot overmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie. Het eenvoudigweg vergelijken van de recurrence rates is misleidend als men de initiële pijnverlichting en het gebruik van rescuemedicatie niet meeneemt.

Daarom bevelen Ferrari en collega's een ander criterium aan: sustained pain free of aanhoudend pijnvrij.² Deze parameter combineert drie criteria: pijnvrij op 2 uur, geen terugkeer van de pijn en geen gebruik van rescuemedicatie. Volgens de auteurs is deze aanhoudende afwezigheid van pijn het ideale effectiviteitseindpunt, al is het ook het moeilijkst te bereiken.

In de meta-analyse bewees Almogran op deze parameter duidelijk zijn meerwaarde ten opzichte van de standaard.

Bijwerkingen

Het gebrek aan succes van een triptantherapie is vaak ook te wijten aan een hoge mate van bijwerkingen. Het is voor de patiënt belangrijk als neveneffecten zoals misselijkheid, overgeven en pijn op de borst achterwege blijven. Ook op dit punt biedt Almogran volgens de meta-analyse nieuwe mogelijkheden ten opzichte van de standaard.

In het verleden bleek dat migrainepatiënten zeer goed geholpen waren met sumatriptan. Het aantal dagen waarop men niet kon werken of niet kon meedoen aan de dagelijkse activiteiten daalde met sumatriptan van 27,8 naar 17,2.³ Hoewel de farmaceutische kosten stegen, namen de medische kosten af. Inmiddels zijn we weer een stap verder in de behandeling van migraine. Met Almogran is voor patiënten een nieuw effectief en veilig triptan beschikbaar gekomen.

Referenties:

1. Lipton RB, Stewart WS, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-657.
2. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet* 2001;358:1668-1675.
3. Lofland JH. Mayo clinic proceedings november 2001

Voor meer informatie:

Almirall Prodesfarma BV
Verlengde Poolseweg 34-46
4818 CL Breda
Tel: 076-52 44 670



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2

Aranesp[®]: resultaat van smart science

Aranesp[®]
(darbepoetin alfa)

Van Dales Groot woordenboek hedendaags Nederlands definieert “innovatie” als “de invoering van iets nieuws”; “biotechnologie” is volgens het woordenboek “technisch-wetenschappelijke studie van de biotechniek”. De combinatie van beide begrippen – innovatieve biotechnologie – is helemaal van toepassing op Aranesp, een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van anemie bij chronisch nierfalen.

De geschiedenis van anemiebehandeling

In 1906 suggereerden Carnot en Deflandre dat er een humorale factor moet zijn in het bloed, die de erythropoëse (vorming van rode bloedcellen) stimuleert. Pas in 1948 gaven Bonsdorf en Jalavisto hieraan de naam erythropoëetine. In 1957 werd de nier geïdentificeerd als belangrijkste bron voor de aanmaak van erythropoëetine en in 1976 werden voor het eerst kleine hoeveelheden erythropoëetine uit menselijke urine gezuiverd. Ondanks technische en wetenschappelijke inspanningen in de jaren 60 en 70 bleef anemie (bloedarmoede) een ernstige belasting voor patiënten met chronisch nierfalen. Bloedtransfusie was de belangrijkste behandeling maar is feitelijk een tijdelijke symptomatische behandeling met significante risico's van bijwerkingen.

In 1983 isoleerde dr. Fu-Kuen Lin van Amgen als eerste het gen voor humaan erythropoëetine. In 1989 werd het hieruit biotechnologisch ontwikkelde geneesmiddel r-HuEPO geregistreerd voor de behandeling van anemie bij chronisch nierfalen.

r-HuEPO ontketende een revolutie in de behandeling van renale anemie. Patiënten konden effectiever en veiliger behandeld worden en bloedtransfusies behoorden tot het verleden.

Basaal-wetenschappelijke kennis over r-HuEPO en toegepaste moleculaire technieken stelde Amgen (Applied Molecular GENetics) in staat de evolutie voort te zetten en Aranesp te ontwikkelen. Uit onderzoek naar verschillende isovormen van r-HuEPO bleek de halfwaardetijd en bioactiviteit bepaald te worden door het koolhydraatgehalte. Met deze kennis heeft Amgen doelgericht een tweede generatie r-HuEPO ontwikkeld met een hoger koolhydraatgehalte om de efficiëntie en patiëntvriendelijkheid te verbeteren.

Smart Science leverde Aranesp

State-of-the-art moleculaire bio-engineering stelde de wetenschappers van Amgen in staat elk aminozuur in de keten van 166 aminozuren van het r-HuEPO-molecuul te vervangen door site-to-site

mutagenesis met als doel extra koolhydraatketens toe te voegen. Een tweede generatie r-HuEPO met een hogere koolhydraatfractie en dus een langere halfwaardetijd zou tot minder frequent injecteren leiden. Alleen kandidaat-moleculen die de toets van een betere effectiviteit en/of veiligheid zouden doorstaan, zouden verder ontwikkeld worden. Er werd geen compromis toegestaan ten aanzien van de huidige veiligheidseisen voor r-HuEPO. Uit meer dan 300 varianten van r-HuEPO kwam Aranesp als meest veelbelovende kandidaat naar voren. De aminozuren die betrokken zijn bij de receptorbinding op de rode bloedcellen werden geïdentificeerd. De wijziging van slechts een enkel aminozuur in dit domein leidde tot inactiviteit van het nieuwe molecuul. Met deze kennis werden twee extra koolhydraatketens toegevoegd door 5 aminozuren te wijzigen, ver buiten dit domein. In grootschalig preklinisch en klinisch onderzoek werden de achter de tekentafel veronderstelde verbeteringen bevestigd.

Conclusie

Aranesp is het resultaat van innovatieve biotechnologie en stelt zorgverleners in staat de ruim 5.000 patiënten met chronisch nierfalen nog efficiënter en patiëntvriendelijker te behandelen.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2



Glivec®: opzienbarende doorbraak in de oncologie

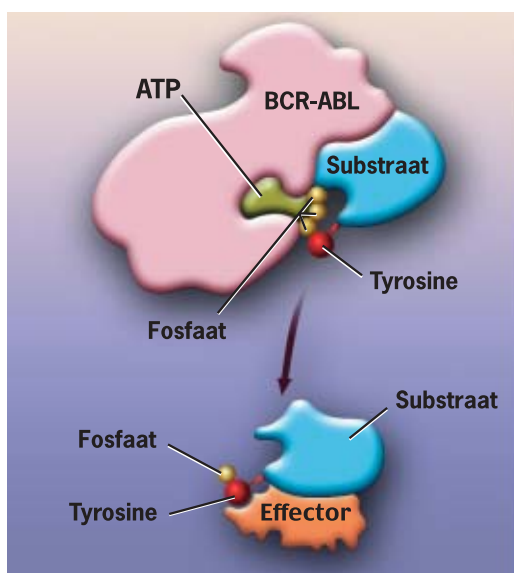
Het onderzoek naar de oorzaken van maligniteiten levert voortdurend nieuwe inzichten op. Toch kennen we tot nu toe maar van een klein aantal maligniteiten de precieze achtergrond. Chronische myeloïde leukemie (CML) is één van de maligne aandoeningen waarvan men de oorzaak ontdekt heeft.

Met deze kennis is gericht gezocht naar effectieve therapieën. Het resultaat is Glivec (imatinib), dat hiermee meteen het eerste middel is voor de behandeling van een maligniteit dat doelgericht is ontwikkeld op basis van kennis over het mechanisme dat aan de ziekte ten grondslag ligt.

CML en het Philadelphia-chromosoom

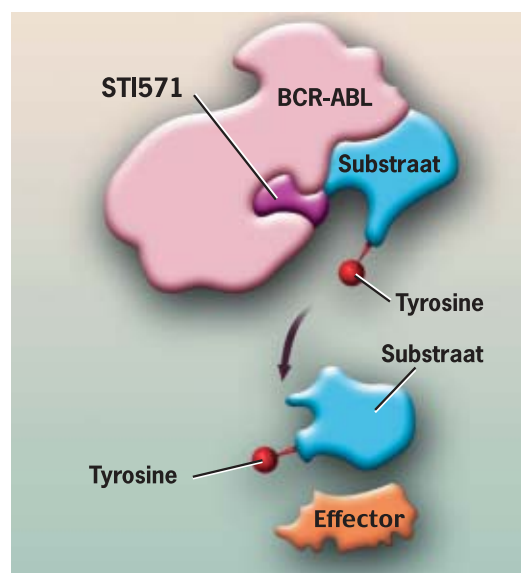
CML is een levensbedreigende ziekte met een slechte prognose voor een groot deel van de patiënten. Tot nu toe bestaan er slechts enkele behandelingsmogelijkheden, waarvan alleen stamceltransplantatie tot genezing kan leiden.

De oorzaak van CML ligt in het Philadelphia-chromosoom, dat voor het eerst werd beschreven in 1960. Begin jaren zeventig ontdekte men dat dit chromosoom ontstaat door een reciproke translocatie van chromosomen 9 en 22. In de jaren tachtig werd aangetoond dat het ontstane abnormale gen codeert voor een enzym, een fusie-eiwit (BCR-ABL). Dit eiwit kent een verhoogde tyrosine kinase-activiteit en verandert de genetische instructies van de cel. Dit leidt tot de overproductie van gerijpte en ongerijpte witte bloedcellen die kenmerkend is voor CML.



Werkingsmechanisme van Glivec

Met de ontdekking van BCR-ABL begon de zoektocht naar een geneesmiddel dat de werking hiervan kan blokkeren. Wetenschappers van Novartis slaagden erin om – samen met de Amerikaanse onco-hematoloog Brian Druker – een bijzonder effectieve stof te ontwikkelen die de werking van BCR-ABL remt: Glivec. Glivec (voorheen ST1571) bindt op de



Bron: Goldman JM, Melo JV. *N Engl Med* 2001;344:1084-86.

ATP-bindingsplaats van BCR-ABL en werkt als een competitieve remmer. De binding is specifiek en blokkeert de CML-sigtaaltransductiepaden.

Effect van Glivec

Glivec is geregistreerd op basis van fase-II-onderzoek bij volwassen CML-patiënten in verschillende fasen van de ziekte. De studieresultaten hebben de medische wereld versteld doen staan. In de chronische fase (bij patiënten die niet meer reageren op interferon- α) krijgt 95% van de patiënten een complete hematologische respons. Nog belangrijker: het percentage patiënten met een belangrijke cytogenetische respons (waarbij een groot deel van de cellen met het abnormale Philadelphia-chromosoom verdwijnt) is maar liefst 60%.

Ook in de acute stadia, gekenmerkt door een gebrek aan respons op de gebruikelijke therapieën, laat Glivec bijzondere resultaten zien. Deze hoge effectiviteit gaat samen met een gunstig bijwerkingenprofiel en een groot gebruiksgemak (orale toediening eenmaal daags).

Op basis van deze uitzonderlijke resultaten is Glivec in een recordtijd ontwikkeld, geregistreerd en vergoed.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2

In Nederland worden momenteel ongeveer 6.000 patiënten behandeld voor besmetting met het hiv. De laatste jaren zijn er diverse nieuwe middelen op de markt gekomen voor de behandeling van hiv-infecties. Hoewel het nog steeds niet mogelijk is om het virus te elimineren, kan men de gevolgen van een hiv-infectie met een combinatie van drie antivirale middelen redelijk onder controle houden.

Hiv-infectie

De behandeling van een hiv-infectie bestaat over het algemeen uit een combinatie van drie verschillende antivirale middelen. In de regel zijn dit twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers samen met een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer of een proteaseremmer. Hoewel de behandeling redelijk effectief is te noemen, hebben de meeste middelen veel bijwerkingen en wordt het virus op termijn resistent tegen de gebruikte antivirale middelen.

Kaletra en de behandeling van hiv-infecties

Kaletra is een geneesmiddel uit de klasse van de proteaseremmers. Kaletra onderscheidt zich duidelijk door de milde bijwerkingen en het unieke resistentieprofiel. Hierdoor is de langetermijneffectiviteit uitstekend te noemen.

De effectiviteit is in diverse studies aangetoond. In een gerandomiseerde klinische fase-III-trial met

Kaletra®: een tweede generatie proteaseremmer

patiënten. On treatment had 99% van de patiënten na 3 jaar behandeling een viral load van < 400 copies/ml. Kaletra veroorzaakte ook een significante onderdrukking van het virus wanneer een behandeling met andere proteaseremmers had gefaald. In een fase-II-trial bij kinderen, toonde Kaletra drank een goede antivirale activiteit bij zowel eerder onbehandelde als voorbehandelde patiënten.

Kaletra, een proteaseremmer met een Uniek resistentieprofiel

Wereldwijd zijn meer dan 10.000 eerder onbehandelde patiënten met Kaletra behandeld. Resistentie voor Kaletra is tot op heden bij deze patiëntengroep niet geconstateerd. De hoge plasmaspiegels van Kaletra vormen bij deze patiënten een barrière tegen de ontwikkeling van resistentie.

Bij patiënten die een voorbehandeling met proteaseremmers hadden ondergaan, wordt de respons op Kaletra beïnvloed door het genotype en het fenotype van het virus op baseline. Mutaties in het protease door eerder gebruik van proteaseremmers verlaagt het effect van Kaletra en bevordert de vorming van resistentie.

Onderzoek wijst erop dat resistente isolaten (geselecteerd door het gebruik van Kaletra) wel gevoelig blijven voor amprenavir, saquinavir en een in ontwikkeling zijnde proteaseremmer, tipranavir.

Conclusie

Kaletra is een proteaseremmer van de tweede generatie die zich onderscheidt door de milde bijwerkingen en het unieke resistentieprofiel. Bij eerder onbe-

handelde patiënten is nog geen resistentie gevonden, hoewel Kaletra al jarenlang op grote schaal wordt gebruikt bij deze patiënten. Mede als gevolg van dit unieke resistentieprofiel is de effectiviteit van Kaletra uitstekend te noemen.

eerder onbehandelde patiënten, gaf Kaletra plus stavudine en lamivudine (d4T/3TC) een significant groter percentage onderdrukking van de viral load dan het vergelijkende regiem nelfinavir/d4T/3TC. In een fase-II-trial, demonstreerde Kaletra een langdurige onderdrukking van het virus bij eerder onbehandelde

FIRST-CHOICE PI

FOR LONG-TERM SUCCESS



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2



Keppra®: een nieuw middel voor een oude aandoening

Epilepsie is een aandoening die iedereen kan treffen, zonder onderscheid van leeftijd, ras of land. Het aantal epilepsiepatiënten wordt wereldwijd op 40 miljoen geschat. Drie op de vier patiënten worden niet behandeld.

Epilepsie, een frequente neurologische stoornis

Epilepsie is één van de oudst bekende aandoeningen. Ze wordt gekenmerkt door recidiverende crises die kunnen leiden tot desoriëntatie of bewustzijnsverlies, bewegings- of gevoelsstoornissen, neurovegetatieve dystonie, mentale stoornissen en gemoedsstoornissen. Deze crises kunnen gaan van een zeer miniem aandachtsverlies of een spiertrekking tot ernstige en langdurige convulsies. Ze kunnen in frequentie variëren van minder dan eenmaal per jaar tot meerdere malen per dag. Alle gevallen van epilepsie zijn evenwel verschillend. Men onderscheidt gegeneraliseerde epilepsie en partiële of lokale epilepsie.

Keppra (levetiracetam)

Keppra is geïndiceerd als adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen mét of zonder secundaire generalisatie bij patiënten met epilepsie.

Keppra onderscheidt zich van de bestaande anti-epileptica door zijn chemische structuur en zijn werkingsmechanisme. Het werkzame bestanddeel levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en is chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptica. Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet exact bekend, maar lijkt geen verband te houden met het werkingsmechanisme van de huidige anti-epileptica.

Een belangrijk voordeel van Keppra ten opzichte van de bestaande geneesmiddelen tegen epilepsie is het grote gebruiksgemak.

- Keppra beschikt over een eenvoudige farmacokinetiek.
- Bij het starten van de medicatie is geen moeizame titratie nodig. Keppra wordt per os ingenomen in 2 gelijke doses per dag. De therapeutische aanvangs-

dosis bedraagt 500 mg 2 x per dag. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Afhankelijk van het klinische resultaat en de tolerantie kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 1.500 mg 2 x per dag.

- Tot nu toe zijn geen interacties met andere geneesmiddelen bekend. Er zijn aanwijzingen dat Keppra de serumconcentratie van andere anti-epileptica niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica op hun beurt geen effect hebben op de farmacokinetiek van Keppra. Keppra heeft geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyl-oestradiol en levonorgestrel), digoxine en warfarine; endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) veranderen niet. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedt de farmacokinetiek van levetiracetam niet. De mate van absorptie van levetiracetam wordt niet beïnvloed door voedsel.

- Keppra wordt zeer goed getolereerd. De meest voorkomende bijwerkingen zijn somnolentie, asthenie en duizeligheid. Bovendien verminderden de incidentie en ernst van de aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde bijwerkingen met de tijd.

Een aantal grote, gerandomiseerde, dubbelblind uitgevoerde klinische studies hebben aangetoond dat Keppra zeer werkzaam is (met relatief hoge aanvalsvrijheid) in de behandeling van refractaire partiële epileptische aanvallen.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2

NEISVAC-C

Meningococcon groep C polysaccharide conjugaat vaccin
(tetanus toxoïde proteïne conjugaat)

NeisVac-C™: meningokokken- C-vaccin in een voorgevulde spuit

De meningokok is de belangrijkste veroorzaker van bacteriële meningitis en sepsis in Nederland. Sinds enkele jaren komen de meningokokken van groep C sterk op. Om die reden zal vanaf 2002 nationaal worden gevaccineerd tegen deze bacterie.

Meningokokkose

Meningokokkose is een zeer ernstige infectieziekte die verschillende vormen kan aannemen: meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis (bloedvergiftiging) of een combinatie van beide. Deze aandoeningen kunnen zeer zware gevolgen hebben. Ondanks maximale therapie ligt de mortaliteit rond de 10%. Ongeveer 25% van de overlevenden vertoont lichte tot ernstige restverschijnselen. Afhankelijk van de aandoening (sepsis/meningitis) kan infectie leiden tot littekenvorming, amputatie van de ledematen, gezichts- en gehoorstoornissen, gedragsstoornissen, leerproblemen, hersenbeschadiging en overige orgaanschade.

Meningokokkose wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis*, beter bekend als de meningokok. 10 tot 20% van de bevolking is tijdelijk drager van deze bacterie. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 600 gevallen van meningokokkose gemeld. Ruim 95% van deze infecties wordt veroorzaakt door groep-B- en groep-C-meningokokken. Groep B is de grootste veroorzaker van meningokokkose in Nederland, maar het aandeel van groep C neemt sinds enkele jaren flink toe. In 2001 werden 257 infecties van dit type gemeld, wat neerkomt op ongeveer 38% van alle meningokokkeninfecties. Dat

is meer dan een verdubbeling ten opzichte van 2000, toen 105 groep-C-infecties werden gemeld. Meningokokkeninfecties kunnen op alle leeftijden voorkomen maar jonge kinderen (3 maanden tot 4 jaar) en tieners (15-19 jaar) zijn het kwetsbaarst. Gezien het mogelijke snelle verloop van deze aandoeningen is adequate behandeling met antibiotica niet altijd mogelijk. Preventie door vaccinatie is daarom het enige effectieve alternatief.

NeisVac-C

NeisVac-C behoort tot de zogenaamde geconjugeerde vaccins waarbij bacterieel kapselpolysaccharide is gekoppeld aan een dragereiwit, in dit geval tetanustoxoïd. In tegenstelling tot de repeterende structuur van het polysaccharide van ongeconjugeerde vaccins, wekt NeisVac-C door zijn complexere geconjugeerde structuur een T-celafhankelijke immuunrespons op. Dit maakt het mogelijk om afdoende bescherming op te wekken bij jonge kinderen (vanaf 2 maanden); er wordt immunologisch geheugen aangemaakt met als gevolg langdurige bescherming tegen groep-C-meningokokken.

Het gebruik van tetanustoxoïd als dragereiwit is mogelijk oorzaak van de waargenomen hoge immunogeniciteit van NeisVac-C.¹ Een andere oorzaak kan het gebruik zijn van gede-O-acetyleerd polysaccharide in NeisVac-C. Het verwijderen van de natuurlijk voorkomende acetylgroepen heeft mogelijk tot gevolg dat voorheen afgeschermd antigenen epitopen beschikbaar worden gemaakt voor reactie met het immuunsysteem.

NeisVac-C wordt geleverd in een gebruiksvriendelijke voorgevulde spuit. Deze voordelen hebben ertoe geleid dat NeisVac-C vanaf zijn introductie als enige middel is gebruikt bij de uitbraakvaccinatiecampagnes in augustus 2001 en in maart 2002.

Referentie:

1. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, Miller E. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 181:160-3.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 2

De prevalentie van obesitas is gedurende de laatste 20 tot 30 jaar substantieel toegenomen, zowel in het Westen als in de ontwikkelingslanden. Gegevens van het CBS laten zien dat in het jaar 2000 44,1% van de Nederlandse bevolking overgewicht had (Body Mass Index (BMI) ≥ 25); 9,4% van de Nederlandse bevolking leed in datzelfde jaar aan obesitas (ernstig overgewicht, BMI ≥ 30).

Belang van behandeling

Obesitas vormt een risicofactor voor een groot aantal ernstige aandoeningen: type-2-diabetes, dyslipidemie, hypertensie, beroerte, ischemische hartaandoeningen, kanker, galstenen, artritis en slaapapneu. Daarnaast heeft obesitas ook psychische en sociale gevolgen, zoals depressie, gebrek aan zelfvertrouwen, verminderde kansen op de arbeidsmarkt, etc.. Steeds meer behandelaren zien dan ook het belang in van een serieuze aanpak van obesitas.

Plaats in de behandeling

Reductil kan worden ingezet voor het bewerkstelligen en behouden van gewichtsverlies. Wat is er nieuw aan het middel? Reductil is de eerste serotonine-noradrenaline-heropnameremmer die geregistreerd is voor de behandeling van obesitas. De werking van Reductil is beduidend anders dan van bijvoorbeeld fenfluramine en dexfenfluramine. Het zorgt in de hersenen voor vermindering van de heropname van zowel noradrenaline als serotonine. Fenfluramine en dexfenfluramine zijn serotonine releasing agents, die geen invloed hebben op noradrenaline.

Door dit unieke mechanisme werkt Reductil op beide zijden van de energiebalans: de voedselinname en het energieverbruik. Reductil zorgt enerzijds voor een sneller en langer durend gevoel van verzadiging. Dit maakt het gemakkelijker om de calorie-inname te beperken. Anderzijds zorgt Reductil ervoor dat de daling van het basaalmetabolisme die normaal gesproken plaatsvindt tijdens een periode van gewichtsverlies en die mede verantwoordelijk is voor het jojo-effect, in mindere mate optreedt. Het energieverbruik door het lichaam blijft zo relatief hoog in de periode van gewichtsverlies. Het werkingsmechanisme van Reductil ondersteunt de patiënt bij het verliezen van gewicht en bij het behoud van de gewichtsafname.



Reductil®: nieuwe optie voor de behandeling van ernstig overgewicht

Resultaten

Uit klinische studies blijkt dat een patiënt met Reductil 3 tot 5 meer kans van slagen heeft dan met een dieet- en beweegadvies alleen.¹ Diverse langetermijnstudies geven aan dat met Reductil een gemiddeld gewichtsverlies wordt bereikt van tussen de 5 en 10%.^{2,3}



Conclusie

Reductil maakt vanwege zijn unieke werking een nieuwe en innovatieve behandeling van obesitas mogelijk.

Referenties:

1. Astrup A, Chong E. *Int J Obes* 2001;25/sup 2: S104.
2. James W, Astrup A et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet* 2000;356:2119-2125.
3. Finer N and the STORM study group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance – efficacy during the 6-month run-in-phase. *Int. J. Obes* 1998;22 (suppl 3): S272.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2002

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 8.300 patiënten de diagnose colorectaal kanker gesteld. Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In Nederland krijgt ongeveer een op de tien vrouwen borstkanker, één op de 22 vrouwen overlijdt aan metastasen.

In 2002 zullen zich ongeveer 10.000 nieuwe gevallen van borstkanker voordoen. Gemetastaseerde borstkanker en colorectaal kanker worden nog steeds beschouwd als ongeneeslijk. Behandeling is in dit stadium dan ook gericht op verlenging van de overleving en verbetering van de kwaliteit van leven.

Tumorgeactiveerde therapie

Xeloda (capecitabine) is een niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat dat werkt als een oraal toegediende precursor van het cytotoxische deel, 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine wordt via verschillende enzymatische stappen geactiveerd. Het enzym, betrokken bij de uiteindelijke omzetting tot 5-FU, thymidinefosforilase (TP), wordt in tumorweefsels aangetroffen in een concentratie die ongeveer vier keer hoger is dan in normale weefsels. Deze verhoogde TP-spiegel heeft als gevolg dat capecitabine voornamelijk in de tumor omgezet wordt in de actieve component 5-FU. Dat betekent een kleinere kans op beschadiging van gezond weefsel en minder toxiciteit voor de patiënt.

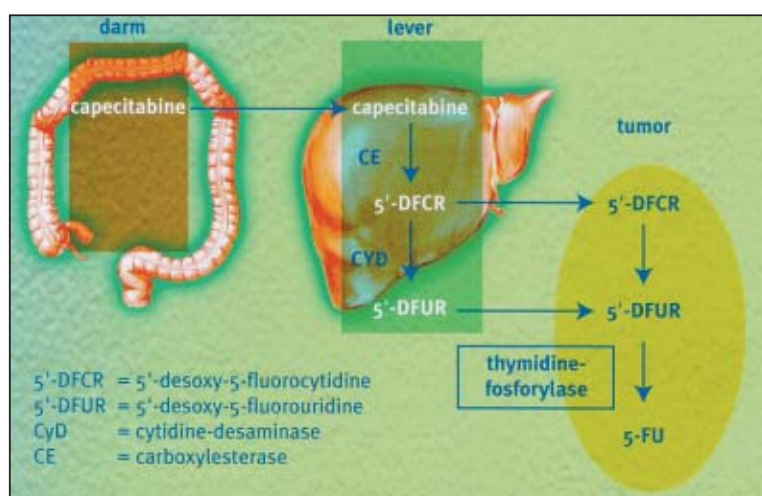
In tegenstelling tot 5-FU, dat alleen beschikbaar is als parenterale toedieningsvorm, kan Xeloda oraal worden toegediend, zodat thuisbehandeling mogelijk wordt. Vooral bij palliatieve behandeling is dat een groot voordeel. Patiënten hebben een voorkeur voor orale therapie.

Xeloda is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van colorectaal kanker en voor de behandeling van gemetastaseerd borstkanker in combinatie met docetaxel of in monotherapie onder bepaalde condities. In beide indicaties zijn verlenging van de overleving en verbetering van de kwaliteit van leven het belangrijkste doel. Xeloda maakt dat mogelijk.



Xeloda®: de eerste orale tumorgeactiveer- de therapie

- Xeloda bereikt tenminste een equivalente effectiviteit vergeleken met 5-FU/LV bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal kanker.
- Xeloda plus docetaxel is de eerste en enige cytotoxische combinatie die een verlengde mediane overleving geeft ten opzichte van docetaxel in monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd borstkanker die een voorbehandeling met anthracycline ondergingen.



- Xeloda monotherapie is een zeer effectieve behandeling voor patiënten met gemetastaseerd borstkanker en geeft – in vergelijking met andere therapieën – de beste resultaten bij zwaar voorbehandelde patiënten.

Conclusie

Het unieke werkingsmechanisme van Xeloda biedt patiënten een effectieve behandeling en – bij sommige patiëntengroepen – zelfs significante overlevingswinst. Xeloda wordt goed verdragen en kan thuis worden ingenomen. Dit is een belangrijk voordeel: het verhoogt de kwaliteit van leven in de laatste levensfase, die vaak als zeer waardevol wordt ervaren.