

SPECIAL

PatientCare

MEI 2007



HENK TIMMERMAN:

2007: Het jaar van histamine



BOB PINEDO:

Het gaat om kennis, creativiteit en observatie



Galenusprijskandidaten 2007

Erbitux Merck Nederland BV | Gardasil Sanofi Pasteur MSD | Myozyme Genzyme Europe B.V. |
Rotarix GlaxoSmithKline B.V. | Sutent Pfizer bv | Tarceva Roche Nederland B.V. | Tygacil Wyeth
Pharmaceuticals B.V. | Tysabri Biogen Idec

Inhoud

2007: het jaar van histamine

Prof. dr. H. Timmerman
Juryvoorzitter, Emeritus Hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam

Onderzoeker en arts Bob Pinedo: 'Het gaat om kennis, creativiteit en observatie'

Drs. L.M. Bonapart
Hoofdredacteur Patient Care, Amsterdam

Een brug slaan tussen patiëntenzorg en onderzoek, dat is wat prof. dr. Bob Pinedo belangrijk vindt. Daarom richtte hij aan het VU medisch centrum een kankercentrum op met een onderzoekslaboratorium 'aan huis'. Hij pleit verder voor meer translationeel onderzoek, combinatietherapieën en 'therapie op maat'.



Galenus Geneesmiddelenprijs

• Erbitux®

Nieuw middel voor de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker

• Gardasil®

Het eerste geneesmiddel geregistreerd ter preventie van kanker

• Myozyme™

Mijlpaal in de behandeling van spierziekten

• Rotarix®

Nieuw oraal vaccin tegen rotavirus-infecties

• Sutent®

Combineert toename van progressievrije overleving met kwaliteit van leven

• Tarceva®

Verlengt de overleving en verbetert de kwaliteit van leven bij niet-kleincellig longcarcinoom

• Tygacil®

Een strategisch alternatief tegen ziekenhuisinfecties

• Tysabri®

Monotherapie bij zeer actieve relapsing-remitting MS

3 ISSN 0770 - 4224
Speciale uitgave - mei 2007

REDACTIE

Hoofdredacteur: drs. L.M. Bonapart
Eindredacteur: mw. S. Appel
Opmaakredacteur: mw. C.T.M. Verhoeff
redactie@patientcare.nl

5 UITGEVER

Ph.A. de l'Orme

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

CMPMedica Netherlands bv
Gebouw Keynes - Hogehilweg 8f
1101 CC Amsterdam
Tel. 020-312 31 20
Fax 020-312 31 21
patient.care@nl.cmpmedica.com



Druk: Ter Roye N.V. 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 voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Patient Care is een wettig gedeponeerde naam van Advanstar Communications Inc.

© Copyright CMPMedica Netherlands bv 2007

Deze speciale editie van Patient Care kwam mede tot stand met de medewerking van de farmaceutische bedrijven, die inhoudelijk verantwoordelijkheid zijn voor hun specifieke pagina.

Patient Care is een blad dat grotendeels bestaat uit bijdragen van praktiserende artsen. Noch de redactie, noch de uitgever van *Patient Care* kan 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 voortspruiten uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Van de voorzitter

2007: het jaar van histamine

Het Jaar 2006 was het Rembrandtjaar. Michiel de Ruijter is weer naamgever voor 2007, maar ik stel voor om 2007 tevens het histaminejaar te noemen. Voor de medische stand vormen antihistaminica een belangrijk onderdeel van het handelen. De middelen worden gebruikt voor uiteenlopende aandoeningen, en dat aantal zal in de toekomst nog verder toenemen.

In 1907 werd in een chemisch tijdschrift de synthese gemeld van een imidazolderivaat, 4- β -amino-ethylimidazol. Enkele jaren later werd er vastgesteld dat de stof ook in zoogdieren voorkomt. De stof is het decarboxylase-product van l-histidine. Pas in de jaren twintig werd vastgesteld dat dit stofje een belangrijke component is van de zogenaamde factor H; de factor die bekend stond als de belangrijkste veroorzaker van allergische reacties.

Vanwege de rol van histamine in allergische reacties ontstond er veel interesse in stoffen die histamine zouden kunnen antagoneren. Het onderzoek naar zulke anti-histaminica ging destijds als volgt: De LD₅₀ werd bepaald in een aantal muizen. Een tweede groep muizen werd vervolgens met een teststof behandeld en de LD₅₀ werd opnieuw bepaald. Wanneer de waarde was verhoogd, werd er een nieuw antihistaminicum gevonden.

In 1937 werden de eerste antihistaminica gepubliceerd en in de jaren veertig bereikten de eerste antihistaminica de markt. De hooggespannen verwachtingen werden door de middelen niet waargemaakt. De reden was dat de bijwerkingen, vooral slaperigheid, al optraden bij doses lager dan noodzakelijk voor de hoofdwering.

Ondanks het beperkte succes van de eerste antihistaminica bij de behandelin-

gen van allergische aandoeningen kreeg de Zwitser Daniel Bovet in 1937 een Nobelprijs voor zijn ontdekking van de antihistaminica.

Aanvankelijk werd gedacht dat de slaapinductie niets met histaminereceptoren te maken had, maar alle pogingen om selectiviteit te bereiken leden schipbreuk. Toen later bleek dat blokkade van histaminereceptoren in de hersenen de slaap veroorzaakte, werd er gezocht naar stoffen die het centraal zenuwstelsel niet bereiken. Men probeerde minder lipofiele stoffen, maar succes bleef uit. Pas veel later werden per toeval stoffen gevonden die niet of in geringe mate de bloed-hersenbarrière passeren, de niet-sederende of tweede generatie antihistaminica waren een feit. Deze nieuwe stoffen (cetirizine, loratadine, fexofenadine) werden zogenaamde blockbusters; ze bleken vooral van waarde in de behandeling van hooikoorts. Later werd vastgesteld dat niet fysisch-chemische eigenschappen de afwezigheid van CNS effecten veroorzaken. Er werd vastgesteld dat de stoffen substraten zijn van het transporteiwit, het glycoproteïne.

De door antihistaminica geïnduceerde slaap leidde er toe dat de bijwerking hoofdwering werd. In diverse landen zijn antihistaminica momenteel vrij verkrijgbaar als slaapmiddel. In onze tijd wordt er aan de ontwikkeling van nieuwe antihistaminica als slaapmiddel gewerkt.

Een ander probleem met antihistaminica was dat de door histamine veroorzaakte verhoging van de maagzuursecretie niet werd geblokkeerd. Toen in de jaren vijftig moleculair farmacologisch onderzoek het onderscheid van α - en β -adrenerge receptoren had aangetoond,



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman, juryvoorzitter Galenusprijs

werd er gesuggereerd dat er bij histamine iets soortgelijks aan de hand kon zijn. De Engelse onderzoeker James Black, die de eerste selectieve β -blokker ontdekte, was ook de eerste die stoffen identificeerde die wel de maagzuursecretie remmen, maar geen invloed hebben op de luchtwegen. De betreffende histaminereceptoren en hun blokkeerders, werden met H_1 (luchtwegen, allergie) en H_2 (maagzuur, maagzweren) aangeduid.

Niet lang daarna werd de eerste H_2 -antagonist als remmer van maag-

zuursecretie geïntroduceerd. De medicijnen werden toegepast bij de behandeling van maagzweren en werden net als de H_1 -blokkers blockbusters. Het eerste medicijn was tagamet (tag a medicine) en vele volgden. James Black werd in 1988 geëerd met een Nobelprijs voor zijn ontdekking van belangrijke geneesmiddelen.

Het onderzoek aan de H_2 -receptoren toonde aan dat de meeste blokkerende stoffen in feite zogenaamde inverse agonisten zijn; hetzelfde bleek later ook voor de H_1 -antagonisten het geval te zijn. De histaminereceptoren blijken evenals veel andere receptoren in de afwezigheid van histamine in twee conformaties voor te komen, een actieve en een inactieve vorm.

Dit betekent dat de receptoren een spontane of constitutieve activiteit hebben; de inverse agonisten bevorderen de inactieve conformatie en de 'gewone' agonisten de actieve conformatie. In farmacologische zin blokkeren de inverse agonisten de activiteit van een agonist.

Toen ik rond 1980 het plan opvatte mijn onderzoek op (liganden van) histaminereceptoren te richten, kreeg ik onder meer als commentaar 'je lijkt wel gek, daar is alles al aan gedaan'. Ik liet me

gelukkig niet beïnvloeden en startte mijn programma. In de jaren tachtig werd bewezen dat histamine een belangrijke neurotransmitter is. Kort daarop werd de derde histaminereceptor ontdekt: de presynaptische histamine H_3 -receptor vermindert bij stimulatie (histamine) de afgifte van histamine en een reeks andere neurotransmitters. Er zijn inmiddels blokkeerders van deze receptor in klinisch onderzoek voor een aantal aandoeningen in het centraal zenuwstelsel, waaronder slaapstoornissen, schizofrenie, overmatige eetlust.

Enkele jaren geleden werd de H_4 -receptor ontdekt, deze komt voor op immunoactieve cellen. Stoffen die deze receptor blokkeren hebben in dierproeven een anti-inflammatoir effect. De H_4 -receptor vormt waarschijnlijk het systeem dat verantwoordelijk is voor het inflammatoire effect van histamine en zouden de pro-inflammatoire aspecten van allergische aandoeningen gunstig kunnen beïnvloeden; H_1 -blokkade heeft geen invloed op de inflammatie die bij allergische problematiek vaak optreedt. Stoffen die zowel H_1 als H_4 blokkeren zouden de hoge verwachtingen ten aanzien van H_1 -blokkade uit de jaren dertig van de vorige eeuw alsnog waar kunnen maken.

Honderd jaar research aan histamine, blockbusters in twee klassen van geneesmiddelen, twee Nobelprijzen (Daniel Bovet in 1937 en James Black in 1988), nieuwe therapeutische middelen in klinisch onderzoek, mogelijkheden voor betere antiallergische middelen in het verschiet. Redenen te over om 2007 tot het jaar van histamine uit te roepen. ■



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Interview

Onderzoeker en arts Bob Pinedo

'Het gaat om kennis, creativiteit en observatie'

Een brug slaan tussen patiëntenzorg en onderzoek, dat is wat prof. dr. Bob Pinedo belangrijk vindt. Daarom richtte hij aan het VU medisch centrum een kankercentrum op met een onderzoekslaboratorium 'aan huis'. Hij pleit verder voor meer translationeel onderzoek, combinatie-therapieën en 'therapie op maat'.

Bob Pinedo (63 jaar) kwam op zijn zestiende van de Nederlandse Antillen naar Nederland om carrière te maken. Hij studeerde geneeskunde in Leiden en werkte eerst als chef de clinique, en later als lector Inwendige Geneeskunde in Utrecht. In Amsterdam zette hij vervolgens de afdeling Medische Oncologie op. Die groeide uit tot een omvangrijke afdeling binnen het VUmc. Pinedo: 'De afdeling heeft momenteel internationale bekendheid op het gebied van klinische zorg en onderzoek.' Een jaar of vier geleden droeg Pinedo het leiderschap van de afdeling over aan zijn collega oncoloog prof. dr. G. Giaccone. 'In die tijd heb ik het kankercentrum van het VUmc opgericht en het directoraat daarvan na twee jaar overgedragen aan mijn collega dr. Gerritsen.' Sinds een paar jaar is hij vice-voorzitter van ZONmw. 'In deze rol heb ik een overzicht op de geneeskunde in de breedste zin. Daarnaast kan ik aandacht blijven besteden aan mijn patiënten in het VUmc. Ik houd daar polikliniek, en ontvang de patiënten nog altijd twee dagen per week.' Pinedo heeft tevens de beschikking over een 'personal assistant'. 'Dat is een arts die met mijn patiënten communiceert over de voortgang van hun behandeling.'

Onontgonnen gebied

Pinedo heeft altijd patiëntenzorg en het onderzoek gecombineerd: 'Ik ben name-

lijk naast doctor met een c tevens dokter met een k. Dat betekent dat ik patiënten behandel. Als chef de clinique had ik een fascinatie voor kanker omdat de medische oncologie in 1972 een onontgonnen gebied was. Patiënten met uitzaaiingen waren destijds ten dode opgeschreven. Ik nam daar geen genoegen mee en ben mijzelf gaan specialiseren en verdiepen in kanker.' Pinedo bezocht in dat jaar frequent de Verenigde Staten voor cursussen en deed werkbezoeken om goede de laatste mogelijkheden in Utrecht te kunnen implementeren.

Kankeronderzoek is een zeer tijdrovende discipline. Pinedo: 'Je hebt veel patiënten nodig om iets te kunnen bewijzen, daarmee maak je steeds kleine stapjes vooruit in de behandeling. Bij dergelijk onderzoek maakt men in fase III-studies veel minder gebruik van placebo's dan bij andere ziekten. Men vergelijkt dan met het effect van bestaande behandelingen. De voorlichting dient alle aandacht te krijgen, vooral in de vroegklinische studies. De patiënt dient zich er bijvoorbeeld van bewust te zijn dat we de experimentele therapie meteen staken wanneer er zich onacceptabele bijwerkingen voordoen. Je moet uitermate voorzichtig zijn met het aanbieden van medicamenten in de laatste levensfase van een patiënt. Je wordt namelijk nogal eens geconfronteerd met verrassingen als plotselinge complicaties. Er komen meer



Foto: VUmc

Prof. dr. Bob Pinedo

medisch-ethische aspecten bij kijken dan bij veel ander onderzoek.'

Adjuvante therapie

'Je maakt als arts mooie dingen mee wanneer je de patiënt niet ziet als een studieobject maar als een mens. Voor mij is de combinatie van wetenschapper en dokter zeer bevredigend. Het is toch fantastisch dat patiënten, ondanks hun uitzaaiingen, veel langer en in goede toestand blijven leven? Zonder de vooruitgang zou het een veel moeilijker taak zijn geweest. We behandelen momenteel veel patiënten die niet aan kanker zullen overlijden. Ja, we behandelen nu ook patiënten met het doel hen van hun kanker af te helpen. Ik denk aan de adjuvante therapie, een behandeling die in aansluiting op de ope-

ratie plaatsvindt en een curatieve intentie heeft. Aangezien deze patiënten heel weinig tumorcellen herbergen, kan je de cellen met behulp van die aanvullende chemotherapie in toto uitschakelen. Aanvullende therapieën kunnen ook voor een operatie worden toegepast om een tumor eerst te laten slinken, waarna via chirurgie een kleiner gezwel wordt verwijderd. Door disciplines te combineren, zijn zelfs patiënten met longkanker die geen metastasen op afstand hebben te genezen. Door dit soort nieuw beleid hebben wij patiënten meer te bieden dan vroeger. Dat geeft mij als dokter een positief gevoel. Ik ben namelijk bezig met iets waar progressie inzit. Je hoeft dan geen harnas meer aan te hebben.'

Translationeel onderzoek

Zelf heeft Pinedo veel 'translationeel' onderzoek gedaan. 'We proberen te begrijpen wat er binnenin de tumor in de patiënt gebeurt. Zeg maar de biologie van kanker in de patiënt. Aan de hand van weefsel en bloedonderzoek, voor, tijdens en na de behandeling kunnen we voorspellen of een therapie effect zal hebben. Observaties in de reageerbuis worden met dit soort onderzoek vertaald naar de patiënt. Translationeel onderzoek heeft ook betrekking op nieuwe diagnostische methoden, *from bench to bed*.

Maar laten we de weg terug vooral niet vergeten: *from bed to bench*. Als goede dok-

ter hoor je te observeren. Door de patiënt te observeren ontstaan nieuwe vragen en ideeën die je dan weer neer kan leggen bij je collegae in het laboratorium. Translationeel onderzoek is dus tweerichtingsverkeer.

Je moet ook creatief zijn. Wanneer je creatief met een observatie omgaat kom je op nieuwe ideeën voor behandelingen. Het gaat om kennis, creativiteit en observatie.'

Angiogenese

Pinedo deed zelf belangrijk onderzoek naar bloedplaatjes. Studies over de angiogenese in de tumor in de patiënt en de eerste anti-angiogenese behandelingen in de kliniek. 'We hebben veel onderzoek gedaan naar de rol van VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in de patiënt. Ik ontdekte dat deze groeifactor, die nodig is voor het stimuleren van tumorbloedvaten, in bloedplaatjes is opgeslagen. De bloedplaatjes blijven in de tumor steken. Ter plekke worden ze geactiveerd en er ontstaan kleine stolsels. Tijdens dat proces stromen de groeifactoren uit de kapotte plaatjes. De factoren gaan meteen aan het werk en stimuleren nieuwe vaatgroei in de tumor. De bloedplaatjes hebben dus een nare rol. 'The tumor is a never healing wound', is een bruikbaar citaat uit het verleden.

Het is inderdaad zo dat er veel gelijkenis is met het proces van de wondgenezing. Bloedplaatjes herbergen de stollingsfactoren, maar nemen meer dan dat voor hun rekening. Wanneer de uitstorting plaatsvindt, stimuleren de groeifactoren meteen ook de vaatgroei in de wond en de tumor. De tumor krijgt meer zuurstof en groeit rustig verder. Dat vind ik een fascinerend onderzoeksgebied.

Naast het bloedplaatjesonderzoek zijn wij in de jaren tachtig begonnen met kankervaccinatie bij patiënten met dikke-darmkanker. Eiwitten op de kankercel zijn

in staat de immunologische afweer tegen de kankercel in gang te zetten. Zolang we de specifieke eiwitten op de individuele tumor niet kennen, kunnen we beter die tumorcellen van de patiënt zelf gebruiken voor vaccinatie. Zij wekken na vaccinatie een immuunreactie op. Eigenlijk zou je standaard peptiden voor vaccinatie willen gebruiken, maar patiënten hebben echt niet allemaal dezelfde eiwitten op hun tumoroppervlak. Met verkeerde eiwitten bereik je het gestelde doel niet. Onze autovaccinatie gaf een langere ziektevrj overleving bij patiënten met dikkedarmtumoren. De autovaccinatie is echter moeizaam te patenteren, dus de farmaceutische industrieën staan niet te springen om het op zich te nemen. Ze werken dan ook liever met peptiden.'

Spinozaprijs

Pinedo heeft veel prijzen gewonnen met zijn baanbrekende onderzoek. De belangrijkste Nederlandse prijs die Pinedo in ontvangst heeft genomen is volgens eigen zeggen de Spinozaprijs. Met het miljoenenbedrag dat hij voor onderzoek kreeg, deed hij veel translationeel onderzoek. Hij creëerde destijds vier belangrijke divisies in zijn afdeling:

1. farmacologie in het kader van de ontwikkeling van nieuwe medicamenten;
2. angiogenese en anti-angiogenese;
3. immunotherapie;
4. genterapie.

Pinedo: 'De vierde divisie wordt geleid door dr. W. Gerritsen en heeft zeer belangrijke resultaten bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker opgeleverd. Er loopt ook een prachtige studie in het VUmc bij patiënten die niet (meer) reageren op de gangbare hormonale therapie. We zien met dit soort nieuwe modaliteiten ook nieuwe bijwerkingen optreden. Bij de oude therapieën hadden wij beenmergtoxiciteit, haaruitval en slijmvliesproblemen. Bij anti-angiogenese is bij-

voorbeeld hypertensie een bijwerking. Wij moeten als medisch oncologen beseffen dat wij internisten zijn en geen benzinopomphouders waar de patiënt eens in de drie weken langsrijdt. Wij zullen meer en meer geconfronteerd worden met de nog onbekende aspecten van nieuwe therapieën.'

Zakendoen

Naast het onderzoek en de patiëntenzorg is Pinedo ook een zeer succesvol zakenman te noemen. Volgens collega prof. dr. Timmerman kon Pinedo zelf al het geld voor onderzoek via particulieren bijeen krijgen. Pinedo licht toe: 'Ik heb het zakendoen afgekeken van de vele zakelijke contacten die ik in de Verenigde Staten heb. Er zijn daar veel particulieren die goed onderzoek dolgraag willen steunen. Ik heb het uitgetest in Nederland. Het bleek dat de Nederlander eigenlijk net zo geïnteresseerd was. Nederlandse onderzoekers zijn niet gewend particulieren en het zakenleven te benaderen ter ondersteuning van het wetenschappelijk onderzoek. Die cultuur bestond hier niet. In Amerika wordt ook de patiënt zelf benaderd voor steun. Die stap heb ik zelf nooit genomen. De individuen die ik benader zijn meestal personen die ik gedurende mijn carrière heb leren kennen, en die ik daardoor vrij makkelijk kan benaderen. Dan zie je dat de gezonde mens graag helpt.'

Chronische kanker

Pinedo ziet veel positieve ontwikkelingen voor de toekomst: 'Door het combineren van de vele 'nieuwe' modaliteiten zal de kankercel in de toekomst verbeteren. Momenteel combineren wij de verschillende modaliteiten nog nauwelijks. Daarbij komen er nog de gerichte therapieën. Zoals gericht op blokkade van receptoren op de oppervlakte van de kankercel die belangrijk zijn voor de groei van de tumor. Ik verwacht veel van het

gelijktijdig toepassen van blokkades van verschillende wegen in de cel, aangezien een kankercel eenvoudig in staat is een alternatieve route te gebruiken om signalen tot celdeling van het oppervlak van de cel naar de celkern te geleiden. Je moet dus per individueel gezwel kijken welke eiwitten een sleutelrol spelen. Wellicht werken we op den duur meer met eiwitten in het bloed om ons bij de keuze van onze therapie te helpen. We kunnen dan een eiwitprofiel uit het bloed van de patiënt verkrijgen. Dit soort eiwitprofielen zijn straks niet alleen van belang voor het opstellen van ons behandelingschema, maar ook voor het verkrijgen van inzicht in de prognose van de individuele patiënt. Dit vraagt nog veel translationeel onderzoek. Uiteindelijk gebruiken we *gene-array* en *proteomics* om de nieuwe therapieën in combinatie met de reguliere chemotherapie.

Vroeger hoorden de meeste patiënten die vijf jaar na de diagnose nog in leven waren tot de genezen groep. Echter door de vele nieuwe behandelingswijzen ligt dat nu heel anders. Een aantal patiënten blijft nu, ondanks uitzaaiingen, langer dan vijf jaar met kanker in leven. Door gebruik te maken van de vier modaliteiten, kan je straks van de ene combinatie van modaliteit op de volgende combinatie overstappen. De patiënt blijft langer leven. En niet te vergeten, de kwaliteit van leven is daarbij veel beter dan vroeger. Je moet natuurlijk de tumor continu in de gaten houden. Het chronisch worden van kanker is niet een gevolg van alleen de medicamenten. De mentaliteit van de behandelbaar moet met de tijd mee. Wij moeten bijvoorbeeld bereid zijn om jaren na de diagnose de therapie te blijven aanpassen. Dit proces vraagt een bijstelling van de mentaliteit van de chirurg en de radiotherapeut.' ■



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Samenstelling jury Galenusprijs

Vooraanstaande wetenschappers hebben zitting in de Nederlandse jury, te weten:

Professor dr. H. Timmerman

Juryvoorzitter, Emeritus Hoogleraar Farmacochemie
Vrije Universiteit Amsterdam

Professor Timmerman heeft namens Nederland tevens zitting in de internationale jury

Professor dr. C.J. van Boxtel

Emeritus Hoogleraar Klinische Farmacologie
Universiteit Amsterdam

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

Hoogleraar Farmacotherapie
Rijksuniversiteit Groningen

Professor dr. M. Danhof

Hoogleraar Farmacologie en Wetenschappelijk Directeur
Leiden-Amsterdam Center for Drug Research
Universiteit Leiden

Drs. J.M.M. Hansen

Hoofdinspecteur medische producten bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg
Den Haag

Dr. J.F.F. Lekkerkerker

Voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Den Haag

Professor dr. J.F.M. Smits

Hoogleraar Farmacologie
Universiteit Maastricht

Professor dr. P. Smits

Hoogleraar Klinische Farmacologie
Afd. Farmacologie & Toxicologie
UMC St. Radboud Nijmegen

Professor dr. J. Verhoef

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

Professor dr. D. de Zeeuw

Hoogleraar Klinische Farmacologie
UMC Groningen
Voorzitter FIGON

NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7



Erbitux[®] Merck Nederland BV

Gardasil[®] Sanofi Pasteur MSD

Myozyme[®] Genzyme Europe B.V.

Rotarix[®] GlaxoSmithKline B.V.

Sutent[®] Pfizer bv

Tarceva[®] Roche Nederland B.V.

Tygacil[®] Wyeth Pharmaceuticals B.V.

Tysabri[®] Biogen Idec

De uitreiking vindt plaats op dinsdag 19 juni 2007 om 16.00 uur, in het Natuurhistorisch Museum Naturalis aan de Darwinweg 2 te Leiden.



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Erbitux® : nieuw middel voor de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker

Erbitux® (cetuximab) is een monokonaal anti-lichaam dat de Epidermale Groei Factor Receptor (EGFR) blokkeert. Met behulp van biotechnologie is een specifiek op kankercellen gerichte therapie ontwikkeld met hogere effectiviteit en een gunstig en hanteerbaar tolerantieprofiel.

Groefactoren spelen een cruciale rol bij het ontstaan van kanker. In 1962 werd voor het eerst de Epidermale Groei Factor geïdentificeerd en in 1980 lukte het dr. Stanley Cohen om de receptor te isoleren. Voor dit werk kreeg hij de Nobelprijs voor de Geneeskunde. Een groot aantal tumoren kenmerkt zich door een verhoogde expressie van EGFR, bij hoofd-halskanker komt de verhoogde expressie zelfs bij 90-100% van de patiënten voor.

Effectiviteit

In de huidige standaard voor behandeling van hoofd-halscarcinomen wordt chemotherapie toegevoegd aan radiotherapie. De effectiviteit van deze combinatie (5-jaars overlevingsverschil 8%) wordt in de praktijk vaak beperkt, enerzijds door het optreden van ernstige toxiciteit en anderzijds door verhoogde 'DNA-repair' van de tumorcellen als reactie op de behandeling. Er bestaat aldus een behoefte aan nieuwe effectie-

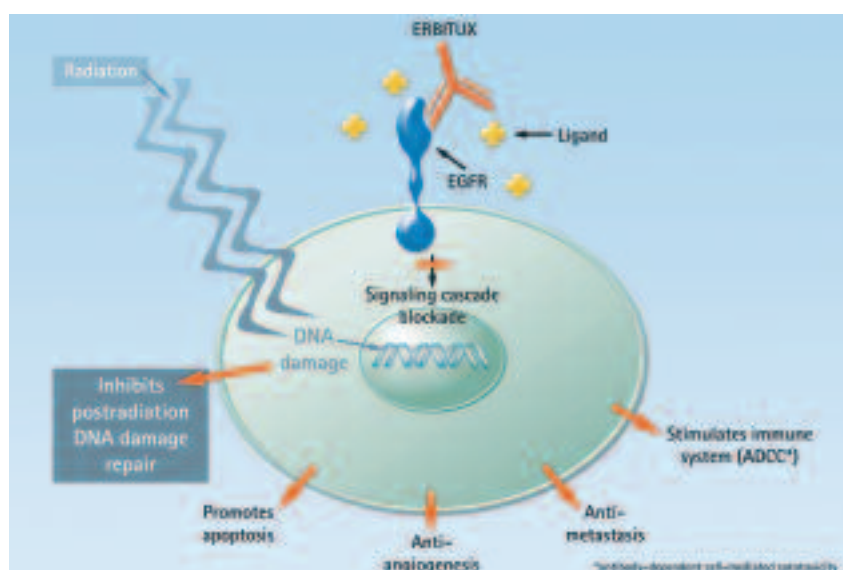
ve therapieën met een gunstig tolerantieprofiel. Erbitux is het eerste nieuwe geneesmiddel dat sinds veertig jaar voor de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker is geregistreerd.

Meerwaarde

Dat het blokkeren van de EGFR met Erbitux een belangrijke meerwaarde voor patiënten met hoofd-halskanker heeft, blijkt uit de grote studie van Bonner.¹ In deze studie werden 424 patiënten met lokaal gevorderde hoofd-halskanker gerandomiseerd tussen behandeling met de combinatie Erbitux en radiotherapie versus radiotherapie. De mediane overleving in de Erbitux-groep werd met bijna twintig maanden (67%) verhoogd tot 49 maanden en de patiënten hadden een 26% verminderde kans op overlijden. Mede op basis van deze uitkomsten heeft het CVZ in januari 2007 geoordeeld dat Erbitux in combinatie met radiotherapie bij de behandeling van lokaal gevorderde hoofd-halskanker een therapeutische meerwaarde heeft.²

Referenties:

1. Bonner JA et al. N Engl J Med 2006;354(6):567-78.
2. www.cvz.nl



Erbitux® bindt zich met een vijf keer hogere affiniteit dan de natuurlijke liganden aan de EGF-receptor. De blokkering van de receptor leidt tot remming van de celproliferatie, invasieve groei, uitzaaiing en de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) in de tumor. Bovendien is er sprake van synergie doordat Erbitux een sterke remmer is van de door bestraling geïnduceerde 'DNA-repair' van de tumorcellen.

ERBITUX®
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Gardasil®: het eerste geneesmiddel geregistreerd ter preventie van kanker

Het humaan papillomavirus komt veel voor en besmetting is nauwelijks te vermijden. Meer dan 70% van de bevolking zal ooit besmet raken. Infectie van het anogenitale gebied kan leiden tot diverse aandoeningen variërend van genitale wratten tot premaligne laesies van de cervix, vulva, vagina, anus en penis. In ernstige gevallen kan baarmoederhals-, vulva-, vagina-, anus- en peniskanker ontstaan.

Gardasil® is het eerste geregistreerde humaan papillomavirusvaccin. Het biedt bescherming tegen infectie van vier typen humaan papillomavirus (HPV): type 6, 11, 16 en 18. Gardasil is het eerste vaccin dat vrijwel geheel is opgebouwd uit niet-infectieuze virusachtige deeltjes die via recombinant-DNA-techniek zijn geproduceerd door schimmels.

Volledige bescherming

Het belang van Gardasil bij het voorkómen van baarmoederhalskanker is groot. Gardasil biedt volledige bescherming tegen de veroorzakers van 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker. Ondanks uitgebreid bevolkingsonderzoek ontstaat ieder jaar bij ongeveer zeshonderd vrouwen baarmoederhalskanker en overlijden ruim tweehonderd vrouwen er aan. De gevolgen van (de behandeling van) baarmoederhalskanker zijn groot, mede omdat het veelal jonge vrouwen treft.

Gardasil geeft 100% preventie tegen de vorming van premaligne hooggradige cervicale dysplasieën gerelateerd aan HPV-type 16 en 18. Dit zijn de twee meest voorkomende carcinogene typen die verantwoordelijk zijn voor ongeveer 70% van alle gevallen. Met Gardasil kunnen jaarlijks ongeveer 6.000 verwijzingen en 3.000 ingrepen vanwege deze aandoening worden voorkomen.

Laaggradige dysplasieën

Gardasil kan tevens het ontstaan van een groot aantal laaggradige cervicale dysplasieën voorkomen. Ook deze afwijkingen van de baarmoederhals geven aanleiding tot afwijkende resultaten van de uitstrijkjes en onderzoeken, en daarmee tot veel angst voor een eventuele ernstige aandoening. Gardasil beschermt tegen zowel laaggradige dysplasieën veroorzaakt door de carcinogene HPV-type 16 en 18 als tegen de laagrisico typen HPV 6 en 11 en kan ongeveer 50% van alle gevallen van premaligne laaggradige laesies voorkomen.

Gardasil biedt ook 100% bescherming tegen premaligne vulvaire dysplasieën (VIN 2/3), de voorlopers van vulvakanker. Bescherming tegen vaginale dysplasieën bleek ook 100%; alleen was deze niet statistisch significant vanwege het lage aantal gevallen in de placebogroep. In Nederland krijgen per jaar ongeveer 250 vrouwen vulvakanker en vijftig vaginakanker, waarvan ongeveer de helft door HPV wordt veroorzaakt.

Genitale wratten

Gardasil biedt tevens voor het eerst een mogelijkheid om het ontstaan van genitale wratten grotendeels te voorkomen. Genitale wratten jeuken, zijn ontsierend en zeer besmettelijk. Ze zijn moeilijk te behandelen en recidiveren frequent. Jaarlijks ontstaan ongeveer 25.000 nieuwe gevallen. Gardasil geeft een bescherming van 99% tegen 90% van de veroorzakers van genitale wratten.

Momenteel wordt onderzocht of Gardasil bij mannen onder meer penis- en anus kanker voorkomt. Daarnaast wordt Gardasil ook getest bij vrouwen van 26 tot 45 jaar.

Gardasil is een product van Sanofi Pasteur MSD.



GARDASIL®
Humaan Papillomavirusvaccin
type 6,11,16,18
recombinant, geadsorbeerd



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Myozyme™: mijlpaal in de behandeling van spierziekten

De introductie van enzymtherapie met Myozyme™ (recombinant humaan α -glucosidase) voor de ziekte van Pompe is een mijlpaal in de behandeling van spierziekten. Het is de eerste spierziekte die oorzakelijk behandeld kan worden.

De ziekte van Pompe, in 1932 beschreven door de Nederlandse patholoog dr. J.C. Pompe, is een erfelijke weesziekte. In Nederland zijn momenteel ongeveer honderd patiënten met de ziekte van Pompe bekend. Patiënten met deze ziekte hebben een tekort aan het lysosomale enzym zure α -glucosidase, waardoor progressief glyco-geen in de lysosomen gestapeld wordt. Dit is het meest uitgesproken in de spiercellen. Zonder behandeling zullen de patiënten die geboren zijn zonder enzymactiviteit (de klassiek infantiele vorm) vaak binnen het eerste levensjaar overlijden aan cardio-respiratoire insufficiëntie. Patiënten die nog enige enzymactiviteit (de laat-verworven vorm) hebben, krijgen op latere leeftijd klachten die onafwendbaar progressief spierkrachtverlies geven. Naast de skeletspieren zijn ook de ademhalingspijpen aangedaan, patiënten raken aan de beademing en worden rolstoelafhankelijk. Uiteindelijk sterven deze patiënten aan de complicaties van de ademhalingsinsufficiëntie. Zonder Myozyme kunnen deze patiënten slechts palliatief en ondersteunend behandeld worden.

Therapeutisch effect

De komst van Myozyme betekent dat baby's met de meest ernstige vorm van de ziekte van Pompe, nu een kans krijgen op overleving. Voorts betekent dit voor patiënten met een langzamere progressie van de ziekte dat er een toekomst is na de diagnose en dat rolstoelgebruik en/of noodzaak tot beademing uitgesteld of voorkomen kunnen worden. De behandeling die voorheen gericht was op palliatie is nu dramatisch veranderd; patiënten worden nu gerevalideerd om sterker en zelfstandig te worden.

Samenwerking

De ontwikkeling van Myozyme is mogelijk geweest door een gedreven en succesvolle samenwerking in Nederland tussen het Erasmus

Medisch Centrum, de Vereniging Spierziekten Nederland, de International Pompe Association en de industrie (Genzyme en Pharming).

Expertise

Het Erasmus MC heeft een lange onderzoekstraditie op het gebied van de ziekte van Pompe en heeft een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van de enzymtherapie. De onderzoekservaring strekt zich uit van basaal wetenschappelijk onderzoek zoals klonering van het α -glucosidase-gen, productiemethoden voor recombinant humaan α -glucosidase, preklinisch onderzoek naar de werkzaamheid van enzymtherapie en onderzoek naar het natuurlijke beloop van de ziekte van Pompe. Dit maakt het Erasmus MC het voornaamste Pompe expertisecentrum ter wereld. Ook werden de eerste patiënten met de ziekte van Pompe in het Erasmus MC behandeld.

Registratie

Myozyme volgde de centrale registratieprocedure van de *European Medicines Agency* (EMA). De Commissie van de Europese Unie heeft op 29 maart 2006 in een beschikking toestemming gegeven aan Genzyme Europe B.V., Naarden, tot het in de handel brengen van Myozyme. Het middel is op 18 september 2006 opgenomen op de *Beleidsregel Weesgeneesmiddelen* in Nederland.

 **Myozyme™**
(α glucosidase alfa)



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Rotarix®: nieuw oraal vaccin tegen rotavirus-infecties

De ziektelast van een rotavirus gastro-enteritis (RVGE) is aanzienlijk. Wereldwijd worden jaarlijks 114 miljoen kinderen onder de vijf jaar getroffen door een rotavirus-infectie en overlijden er ruim 600.000 kinderen.¹ In Europa leiden rotavirus-infecties jaarlijks tot meer dan 87.000 ziekenhuisopnames en naar schatting overlijden er 231 kinderen aan de gevolgen van de infectie.²

Rotavirus is de meest voorkomende virale oorzaak van (ernstige) diarree en braken bij kinderen onder de vijf jaar. Het doel van vaccinatie is om vroege bescherming te bieden tegen een rotavirus-infectie die wordt opgelopen in het eerste levensjaar. Dit omdat de eerste rotavirus-infectie bij een kind het meest ernstig verloopt en vooral jonge kinderen een verhoogd risico lopen op uitdroging. Na een eerste natuurlijke infectie wordt er immuniteit opgebouwd tegen ernstige RVGE bij volgende infecties.

Rotarix® bootst een natuurlijke infectie na zonder klinische symptomen, waardoor bescherming ontstaat tegen de meest voorkomende rotavirus-typen.³ Rotarix is het eerste orale rotavirus-vaccin dat in Nederland beschikbaar is en is geïndiceerd voor toediening bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 weken tot uiterlijk 24 weken (zie de IB1-tekst elders in deze uitgave).

Paper of the year

De publicatie van een grootschalige klinische studie met Rotarix is recent uitgeroepen tot

'Lancet paper of the year 2006'.⁴ De jury was vooral zeer verrast door de hoge mate van effectiviteit van de nieuwe generatie rotavirus-vaccins en beschouwt deze vaccins als een belangrijke aanwinst voor de wereldwijde gezondheidszorg. In Brazilië, El Salvador, Mexico, Panama,

Venezuela en Australië is Rotarix al onderdeel van het nationale vaccinatieprogramma, maar de vraag of een rotavirus-vaccin moet worden opgenomen in het vaccinatieprogramma speelt op dit moment ook in meerdere Europese landen waaronder Nederland. In het recente rapport

Rotarix®
<ul style="list-style-type: none">• Rotarix, levend verzwakt humaan rotavirus vaccin voor orale toediening.• In een Europese studie bij kinderen vanaf 12 weken gaf Rotarix*:<ul style="list-style-type: none">- 87% bescherming tegen elke RVGE- 96% bescherming tegen ernstige RVGE- 100% bescherming tegen ziekenhuisopname door RVGE
<small>* Vesikari T. et al. Presented at ESPID 2006.</small>

van de Gezondheidsraad (GR) over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), geeft de GR aan dat vaccinatie tegen diarree door rotavirus een belangrijke ontwikkeling is. Opname in het RVP moet dan ook op korte termijn worden bekeken gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst. In Oostenrijk en Luxemburg is rotavirus-vaccinatie al opgenomen en vergoed, en in België heeft de Hoge Gezondheidsraad een positief advies gegeven voor opname in het programma. In België is Rotarix sinds eind 2006 zelfs grotendeels vergoed.

Rotarix kan zuigelingen in de meest kwetsbare levensfase vroege en effectieve bescherming bieden tegen de potentieel ernstige gevolgen van een rotavirus-infectie.

Referenties:

1. Glass R et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-332.
2. Soriano-Gabarró M. et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-S11.
3. Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
4. Butcher J. Paper of the Year 2006. *Lancet* 2007;369:91-92.



Orale toediening van Rotarix



NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Sutent[®]: combineert toename van progressievrije overleving met kwaliteit van leven

Sutent[®] (sunitinibmalaat) is een innovatief oraal oncologisch geneesmiddel dat behoort tot een nieuwe klasse van doelgerichte middelen, de tyrosinekinaseremmers. Sutent combineert toename van progressievrije overleving met kwaliteit van leven voor kankerpatiënten en lijkt veelbelovend bij een groot aantal oncologische indicaties.

In 2006 is Sutent geregistreerd voor bepaalde vormen van niercelcarcinoom én gastro-intestinale stromatumor. Hiervoor was tot dat moment geen medicamenteuze behandeling voorhanden.

Niercelcarcinoom

Bij ten minste 25 tot 30% van de patiënten met *niercelcarcinoom* is de tumor gemetastaseerd op moment van diagnose (MRCC). Deze patiënten hebben een slechte prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving 10 tot 20%.

De effectiviteit en toepasbaarheid van de standaard systemische therapie met cytokinen is beperkt.

Sutent was aanvankelijk geregistreerd bij MRCC na falen op cytokinetherapie. Naar aanleiding van een grote studie, waarin Sutent is vergeleken met cytokine interferon-alfa (IFN- α), is Sutent als eerste en enige tyrosinekinaseremmer geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van MRCC.

Gastro-intestinale stromatumor

Bij patiënten met *gastro-intestinale stromatumoren* (GIST) bedraagt de mediane overleving minder dan twee jaar vanaf het moment van gemetastaseerde ziekte. Behalve imatinibmesilaat bleek nog geen enkel middel effectief in de systemische behandeling van GIST. Resistentie treedt echter op na een mediane behandelingsduur van ongeveer twee jaar. Na progressie op imatinibmesilaat was er tot voor kort geen medicamenteuze behandeling voorhanden. Daar is nu verandering in gekomen. Sutent verlengt bij GIST-patiënten die falen op behandeling met imatinibmesilaat, als gevolg van resistentie of intolerantie, de tijd tot tumorprogressie met zes maanden ten opzichte van placebo en levert hiermee een belangrijke bijdrage aan de prognose van deze patiëntengroep.

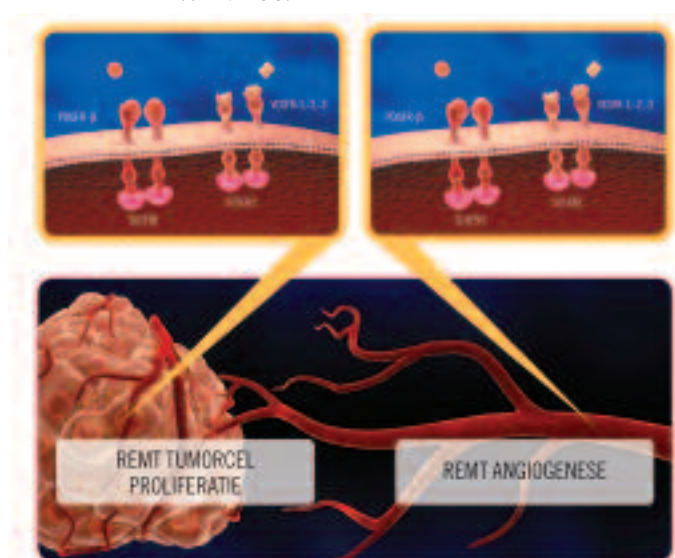
Vermeldenswaardig is nog dat SUTENT binnen vijf jaar is ontwikkeld van molecuul tot registratie. Normaal bedraagt de gemiddelde duur tien jaar.

Tweeledig werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van Sutent is tweeledig, aangezien het niet alleen de angiogenese remt, maar óók in sterke mate de tumorcelproliferatie. Hiermee onderscheidt Sutent zich van de 'pure' angiogeneseremmers. Het wordt eenmaaldaags oraal ingenomen.

Ook veelbelovend bij andere oncologische indicaties

Er is een groot klinisch onderzoeksprogramma opgezet bij verschillende oncologische indicaties, waaronder borstkanker en niet-kleincellige longkanker. De eerste resultaten uit fase II- en III-studies zien er veelbelovend uit.



Belangrijke resultaten voor patiënten met Sutent in deze studie zijn:

- verdubbeling van de mediane progressievrije overleving versus IFN- α (11 vs. 5 maanden);
- betere kwaliteit van leven dan met IFN- α .

Referenties:

Motzer et al. N Engl J Med 2007;356:115-24.
Demetri et al. Lancet 2006;368:1329-38.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Tarceva® : verlengt de overleving en verbetert de kwaliteit van leven bij niet-kleincellig longcarcinoom

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 9.000 patiënten de diagnose longkanker gesteld.

Ongeveer 80% betreft NSCLC, een niet-kleincellig longcarcinoom. In de meeste gevallen vindt de diagnose pas plaats als de tumor zich al lokaal uitgebreid (stadium III) of gemetastaseerd (stadium IV) heeft. De overleving na de diagnose in deze late stadia bedraagt gemiddeld 8 maanden en na 5 jaar is nog maar 5% van de patiënten in leven.

HER1/EGFR is een groot eiwit aan het oppervlak van cellen waaraan specifieke groeifactoren kunnen binden. Onder normale omstandigheden resulteert deze binding in gecontroleerde celdgroei. Indien EGFR (epidermale groei factor receptor) in verhoogde mate aanwezig is, kan dit resulteren in signalen naar de celkernen met als gevolg ongecontroleerde celdeling, angiogenese, metastasering en apoptoseremming, ofwel tumorvorming.

Overlevingsvoordeel

Tarceva® (erlotinib) is een klein molecuul dat de signaaltransductie van HER1/EGFR blokkeert. Remming resulteert in celstasis en/of celdood. Erlotinib is de eerste orale EGFR-remmer die overlevingsvoordeel heeft aangetoond in fase III-onderzoek in enige vorm van kanker. Tarceva kan de normale celfunctie helpen herstellen door over-proliferatie te voorkomen en apoptose van kankercellen weer mogelijk te maken.

De BR.21-studie van Shepherd et al. onder 731 patiënten met stadium IIIB/IV NSCLC, liet de volgende resultaten zien:¹

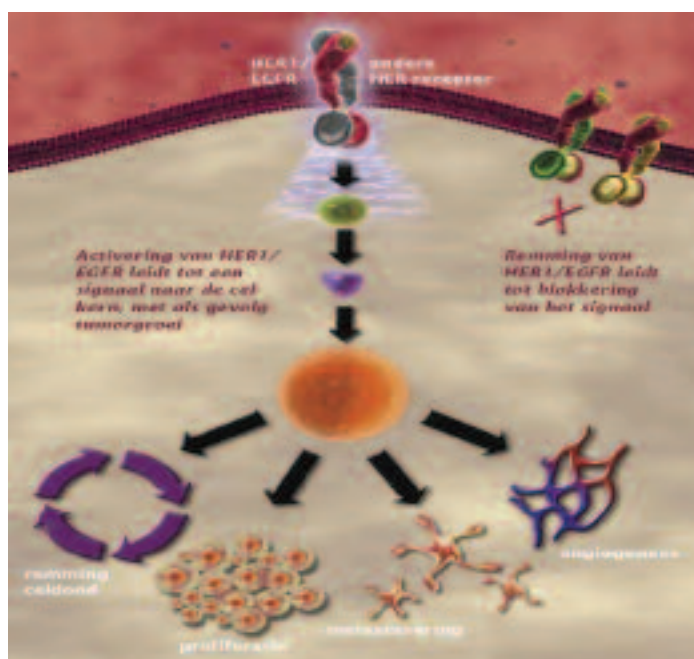
- De mediane overleving verbeterde met 42,5%: 6,7 maanden in de Tarceva-groep in vergelijking met 4,7 maanden in de placebogroep.
- Het percentage patiënten dat in leven was na 12 maanden was 31,2% voor de Tarceva-groep en 21,5% voor de placebogroep.
- Het overlevingsvoordeel is onafhankelijk van eerdere behandeling, performance status, tumorhistologie (zoals adenocarcinoom of squameuze celcarcinoom), rookverleden, stadium, geslacht, leeftijd, of ras.
- Tarceva resulteerde in symptoomverlichting door een significante verlenging van de tijd tot verergering van hoest, kortademigheid en pijn ten opzichte van placebo.

Met ingang van 19 september 2005 is Tarceva geregistreerd voor tweede- en derdelijnsbehandeling van IIIB/IV NSCLC na falen van minstens één voorafgaand chemotherapieregime. Vanaf 1 mei 2006 is Tarceva volledig vergoed binnen het GVS.

Sinds 24 januari 2007 is Tarceva ook geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd pancreaskanker in combinatie met gemcitabine.²

Referenties:

1. Shepherd FA et al. N. Engl J Med 2005;353:123-3.
2. SPC Tarceva; februari 2007.





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Tygacil®: een strategisch alternatief tegen ziekenhuisinfecties

Bacteriële infecties zijn altijd aanwezig geweest bij de mens. In het verleden is bij de behandeling van infecties grote vooruitgang geboekt en heeft de medische professie over krachtige middelen kunnen beschikken. De afgelopen jaren worden echter gekenmerkt door een groeiende zorg over antibiotica-resistente bacteriën.

Nederland is veranderd van een land waar antibiotica-resistentie geen rol speelde, naar een land dat moest onderkennen dat zelfs het voeren van een zeer restrictief beleid resistente bacteriën niet tegen kan houden. Vanwege deze ontwikkelingen is het nu van groot belang om dit terrein te evalueren. De aard van infecties maakt dat het huidige arsenaal aan middelen in de (nabije) toekomst zeer waarschijnlijk een verminderde effectiviteit zal hebben dan op dit moment. Om infecties effectief te kunnen bestrijden, zal de aanpak uit twee elementen moeten bestaan: een grondige analyse van de toepassing van de huidige middelen en een niet-aflattende onderzoeksinspanning om daar waar het huidige arsenaal tekortschiet, alternatieve krachtige middelen beschikbaar te krijgen.

dosisaanpassing bij verminderde orgaanfunctie.

Blokkeren

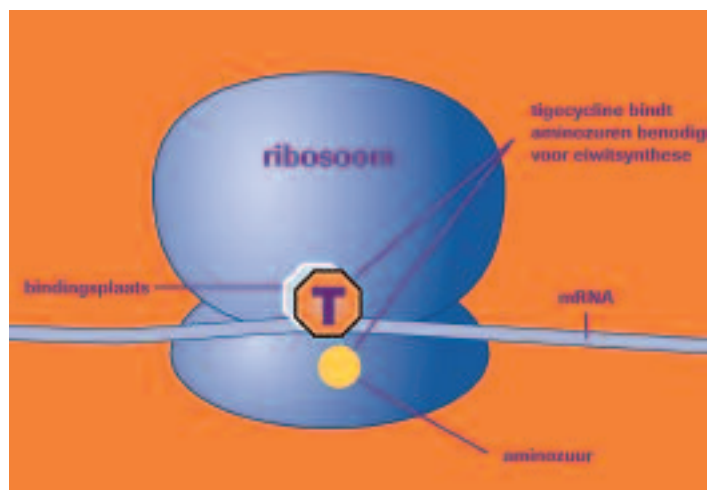
Tygacil is een doorontwikkeling van het minocycline-molecuul. Het remt de eiwittranslatie in bacteriën door zich te binden aan de 30S ribosomale sub-eenheid en het blokkeren van het binnendringen van amino-acyl tRNA-moleculen in de A-site van het ribosoom. Dit voorkomt de incorporatie van aminozuren in de peptidenketen tijdens verlenging. Tygacil is in staat om de twee grootste tetracycline-resistentiemechanismen, ribosomale protectie en efflux, te overwinnen. Daarnaast is Tygacil niet gevoelig voor andere resistentie mechanismen zoals extended spectrum beta-lactamases (ESBLs).

Effectiviteit

De effectiviteit van Tygacil is aangetoond in twee grote wereldwijde studies onder patiënten met gecompliceerde infecties van huid en weke delen en in twee grote studies onder patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties.^{1,2} De ontwikkeling van Tygacil biedt de medische professie weer een strategisch alternatief binnen de complexe omgeving van de ziekenhuisinfecties.

Referenties:

1. Ellis-Grosse EJ et al. Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 5):S341-S353.
2. Babinchak T et al. Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 5):S354-S367.



Nieuwe klasse

Tygacil® is in 2006 geïntroduceerd op de Nederlandse markt en is een antibioticum van een nieuwe klasse met een brede anti-microbiële dekking, inclusief resistente organismen zoals MRSA's, VRE's en ESBL's. De toepasbaarheid van Tygacil wordt versterkt door de goede weefselpenetratie, geringe kans tot geneesmiddelinteracties, slechts tweemaaldaagse intraveneuze toediening en slechts zelden een behoefte tot





NEDERLANDSE
GALENUS
PRIJS
2 0 0 7

Tysabri®: monotherapie bij zeer actieve relapsing-remitting MS

De ontwikkeling van Tysabri® kwam tot stand door een cruciale stap in de pathofysiologie van multiple sclerose (MS) als therapeutisch doelwit te nemen. Bij multiple sclerose, een ziekte die wordt gekenmerkt door een chronisch ontstekingsproces in het centrale zenuwstelsel, is de migratie van geactiveerde T-lymfocyten door de bloed-hersenbarrière naar het hersenweefsel zo'n cruciale stap.

Tysabri (natalizumab) is speciaal ontwikkeld om deze stap te blokkeren. Het is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat bindt aan het adhesiemolecuul α_4 -integrine op T-lymfocyten. Hierdoor kunnen deze cellen zich niet hechten aan de bloedvatwand en wordt migratie door de bloed-hersenbarrière voorkomen. In klinische studies bij MS-patiënten is aangetoond dat de toediening van Tysabri resulteert in een krachtige reductie van de kans op progressie van invaliditeit en in een sterke afname van de voor MS karakteristieke relapses en MS-laesies.

Impact

Multiple sclerose is een ernstig invaliderende ziekte die grote impact heeft op het functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënt. Sinds de negentiger jaren zijn de β -interferonen en glatirameeracetaat de standaard onderhoudsbehandeling voor MS. Wanneer patiënten daar echter onvoldoende baat bij hebben of deze middelen niet kunnen verdragen waren immunosuppressieve middelen (met duidelijke aandachtspunten binnen het veiligheidsprofiel) lange tijd de enige optie. Tysabri is een nieuw geneesmiddel dat een hoge effectiviteit combineert met een bijwerkingenprofiel dat in de klinische studies vergelijkbaar is met dat van placebo. Het jaarlijks aantal relapses wordt met 68% gereduceerd en natalizumab halveert de kans op aanhoudende invaliditeitsprogressie. Deze klinische effectiviteit wordt ondersteund door krachtige effectiviteit op MRI-parameters; 93% reductie van gadoliniumaankleurende laesies, 83% reductie van het aantal nieuwe of vergrote hyperintense T2-laesies en 76% reductie in het aantal nieuwe hypo-intense T1-laesies.

Opportunistische infecties

Therapeutische middelen die het immuunsysteem beïnvloeden, zoals Tysabri, zijn geassocieerd met een verhoogde kans op opportunistische infecties. Bij twee patiënten, die in studieverband behandeld werden met natalizumab in



combinatie met interferon β -1a, is progressieve multifocale leuko-encefalopathie ontstaan en bij een derde patiënt met de ziekte van Crohn is deze aandoening retrospectief vastgesteld. Naar aanleiding hiervan zijn de klinische studies en de behandeling met Tysabri tijdelijk stopgezet en is de veiligheid van Tysabri uitgebreid geanalyseerd. Dit heeft in juni 2006 geresulteerd in herintroductie in de Verenigde Staten en goedkeuring in Europa.

Tysabri is geregistreerd als monotherapie bij zeer actieve relapsing-remitting MS voor patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een β -interferon of patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting MS. Sinds 1 augustus 2006 is Tysabri verkrijgbaar in Nederland en recent is Tysabri toegevoegd aan de beleidsregel Dure Geneesmiddelen.

biogen idec



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 € 5.500. 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 2006 en 31 december 2006 in Nederland in de handel werd gebracht. Dit geneesmiddel dient uiterlijk drie jaar voor de introductie een Nederlandse of Europese handelsvergunning te hebben gekregen.

Artikel 2

1. De gegevens over het geneesmiddel dat voor de prijs wordt voorgedragen, moeten uiterlijk op 24 maart 2007 in twaalfvoud worden ingezonden met de vermelding 'Kandidaat Galenus Geneesmiddelenprijs'.
2. Het dossier mag in totaal niet meer dan zestig A4-bladzijden beslaan.
3. Dit dossier moet ten minste de volgende elementen bevatten:
 - een motivatie waarin uitgelegd wordt waarom het geneesmiddel voor de Galenus Geneesmiddelenprijs in aanmerking komt;
 - productinformatie met betrekking tot preklinische en klinische evaluatie;
 - het publieke beoordelingsrapport van registratie autoriteiten (EPAR);
 - relevante publicaties voor zover niet in de andere paragrafen opgenomen.

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 qua 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;
- hebben de Nederlandse nationaliteit of hebben het werk waarop de toekenning van de prijs wordt gebaseerd, verricht aan een Nederlandse instelling;
- bezetten geen leerstoel.

De Galenus Researchprijs staat voorts open voor 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 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 voor 24 maart 2007 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 mededinging aan de Internationale Galenusprijs die tweejaarlijks wordt uitgereikt.

Artikel 10

Inzendingen moeten gestuurd worden naar het secretariaat van de Galenusprijs:

Galenusprijs p/a: CMPMedica Nederland bv / Patient Care
T.a.v. de heer Ph.A. de l'Orme
Gebouw Keynes - Hogehilweg 8f
1101 CC Amsterdam

Verkorte Productinformatie Rotarix® Samenstelling: Rotarix, poeder en oplosmiddel voor orale suspensie bevat per ml niet minder dan 106,0 CCID50 humaan rotavirus RIX4414 stam (levend verzwakt). Indicaties: Rotarix is geïndiceerd voor actieve immunisatie, bij zuigelingen vanaf 6 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirus infectie. In klinische studies is de werkzaamheid aangetoond tegen gastro-enteritis, veroorzaakt door rotavirus types G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8]. De toepassing van Rotarix moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen. Dosering: De vaccinatie bestaat uit twee orale doses. De eerste dosis kan vanaf een leeftijd van 6 weken worden toegediend. Tussen de doses dient een interval van tenminste 4 weken te zijn. De vaccinatie dient bij voorkeur vóór de leeftijd van 16 weken afgerond te worden, maar uiterlijk voor de leeftijd van 24 weken. Rotarix is alleen geschikt voor oraal gebruik. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen). Bekende overgevoeligheid na voorgaande toediening van rotavirus-vaccins. Een medische voorgeschiedenis met darminvaginatie. Personen met een ongecorrigeerde aangeboren afwijking van het gastro-intestinale stelsel die gepredisponeerd zijn voor darminvaginatie. Zuigelingen met een bekende of vermoede immunodeficiëntie. Van een asymptomatische HIV-infectie wordt niet verwacht dat deze de veiligheid of werkzaamheid van Rotarix beïnvloedt. Vanwege het ontbreken van voldoende gegevens, wordt toediening van Rotarix aan personen die lijden aan asymptomatische HIV-infecties niet aangeraden. Toediening van Rotarix dient uitgesteld te worden bij personen met acuut ernstige koorts. De aanwezigheid van een lichte infectie is geen contra-indicatie voor vaccinatie. De toediening van Rotarix dient te worden uitgesteld bij personen met diarree of die overgeven. Waarschuwingen: Volgens goed klinisch gebruik dient vaccinatie te worden voorafgegaan door een controle van de medische voorgeschiedenis, vooral met betrekking tot de contra-indicaties en door een medisch onderzoek. Het vaccin bevat 9 mg sucrose als hulpstof. Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Rotarix in zuigelingen met gastro-intestinale ziektes of groeiachterstand; toediening van Rotarix dient dan zorgvuldig overwogen te worden. Uitscheiding van het vaccin in de ontlasting kan voorkomen na vaccinatie met een piekexcretie rond de zevende dag. Gevallen van transmissie van uitgescheiden vaccivirus op seronegatieve contacten van de gevaccineerde, zijn waargenomen zonder enige klinische symptomen. Rotarix dient met zorgvuldigheid te worden toegediend aan personen met immunodeficiënte contacten in hun nabije omgeving, zoals personen met maligniteiten, of personen die op een andere wijze immunogecompromiteerd zijn of personen die immunosuppressieve therapie ondergaan. Contacten van de recentelijk gevaccineerde dienen hun persoonlijke hygiëne goed in de gaten te houden (bijv. handen wassen nadat de luiers van het kind zijn verschoond). Een beperkte hoeveelheid gegevens bij 140 premature kinderen geeft aan dat Rotarix kan worden toegediend aan premature kinderen, echter een lagere immunorespons kan worden waargenomen en het niveau van klinische bescherming is onbekend. Het kan zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immunoreactie wordt bewerkstelligd. In klinische studies werd de werkzaamheid tegen gastro-enteritis, veroorzaakt door rotavirus van de types G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8], aangetoond. In hoeverre Rotarix beschermt tegen andere serotypes is onbekend. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Rotarix als profylaxe na blootstelling. Rotarix mag onder geen beding worden geïnjecteerd. Interacties: Rotarix kan tegelijk worden toegediend met een van de volgende monovalente of combinatievaccins DTPw, DTPa, Hib, IPV, HBV, pneumokokken conjugaatvaccin en meningokokken serogroep C conjugaatvaccin. Klinische studies tonen aan dat de immunorespons en het veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins niet beïnvloed werden. Zwangerschap: Geen gegevens, Rotarix is niet bedoeld voor gebruik door volwassenen. Bijwerkingen: Zeer vaak werd gemeld: prikkelbaarheid en gebrek aan eetlust. Vaak werd gemeld: diarree, overgeven, flatulentie, pijn in de onderbuik, regurgitatie van voedsel, koorts en vermoeidheid. Soms werd gemeld: huilen, verstoorde slaap, slaperigheid en obstipatie. Zelden werd gemeld: infectie van de bovenste luchtwegen, heesheid, rhinorrhoea, dermatitis, huiduitslag en spierkramp. Uit onderzoek, waaraan 63.225 patiënten deelnamen, bleek er geen toegenomen risico op darminvaginatie is ten opzichte van placebo. Verpakking: 1 stuks verpakking (1 flacon, 1 applicator voor orale toediening en 1 verbindingsstuk): EU/1/05/330/001. Aflevering en vergoeding: U.R. Rotarix® wordt niet vergoed binnen het GVS. Voor prijzen zie G-standaard. Voor medische vragen over dit product belt u met de afdeling Medische Informatie Tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde IB1-tekst (11 december 2006). GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Tel. (030) 693 81 00. Verkorte Productinformatie (januari 2007).