

**SPECIAL  
GALENUSPRIJS**

HET  
TIJDSCHRIFT  
VOOR  
DE  
HUISARTS

# patient care

speciale editie - mei 2005



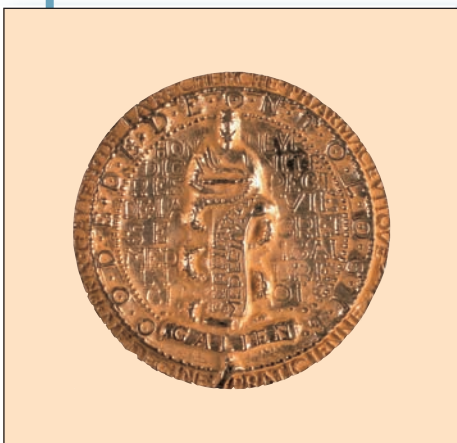
## Voorwoord:

**De farma-industrie: kwetsbaar,  
profitabel en betekenisvol**

## Drs. J.M.M. Hansen:

**Maatschappelijk debat over  
prioriteiten in geneesmiddel-  
vergoeding is vereist**

## Vier kandidaten voor de Researchprijs



### Kandidaten voor de Nederlandse Galenusprijs 2005

- Alimta® Eli Lilly Nederland BV
- Emend® Merck Sharp & Dohme B.V.
- Erbitux® Merck Nederland B.V.
- Inspra® Pfizer bv
- Levemir® Novo Nordisk Farma B.V.
- Lexapro® Lundbeck B.V.
- Velcade® Janssen-Cilag B.V.
- Vesicare® Astellas Pharma
- Zevalin® Schering Nederland B.V.

Colofon Galenusprijspecial

ISSN 0770 – 4224  
Speciale uitgave mei 2005

HOOFDREDACTEUR  
E.J. Windgassen

KERNREDACTIE  
B. Vos, eindredacteur  
C.Th.M. Verhoeff, opmaakredacteur  
redactie.patientcare@nl.cmpmedica.com

VERANTWOORDELIJK UITGEVER  
J.P. Dehaspe

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 2005

Deze speciale editie kwam mede tot stand met de 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 en de wetenschappelijke redactie, noch de uitgever van Patient Care, 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 voortspruiten uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.

## INHOUD

### 4 De farma-industrie: kwetsbaar, profitabel en betekenisvol

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

### 6 Debat over prioriteiten in geneesmiddelenvergoeding is vereist

Een interview met drs. J.M.M. Hansen, hoofdinspecteur bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en als zodanig onder andere belast met toezicht op de geneesmiddelen. José Hansen ziet in haar lidmaatschap van de jury voor de Galenusprijs een gelegenheid bij uitstek om zich te verdiepen in nieuwe, innovatieve therapieën.



### De Galenusprijs 2005

### 9 Samenstelling jury Galenusprijs

### 10 Reglement Galenusprijs

### 11 Galenus Researchprijs

Vier kandidaten worden voorgedragen voor de Galenus Researchprijs. Wie van de jonge onderzoekers deed het meest baanbrekende werk op het gebied van fundamentele of klinische farmacologie?

### Galenus Geneesmiddelenprijs

#### 14 Alimta®

Innovatieve behandeling maligne pleuramesothelioom en tweedelijns NSCLC

#### 15 Emend®

Een nieuwe aanpak bij de preventie van door chemotherapie geïnduceerd braken

#### 16 Erbitux®

Eerste goedgekeurde EGFR-remmer bij gemetastaseerd colorectale kanker

#### 17 Inspra®

Verbeterd de overleving bij post-MI hartfalen

#### 18 Levemir®

Dag na dag

#### 19 Lexapro®

Kandidaat Galenusprijs 2005

#### 20 Velcade®

Ervaar nieuw succes bij multipel myeloom door proteasoomremming

#### 21 Vesicare®

Een nieuwe generatie muscarine receptorantagonist

#### 22 Zevalin®

De eerste radioimmunotherapie geregistreerd voor folliculair B-cel NHL



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

## Voorwoord

# De farma-industrie: kwetsbaar, profitabel en betekenisvol



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman,  
juryvoorzitter Galenusprijs

Ieder mens die aan een serieuze aandoening lijdt, wil graag zo snel mogelijk genezen. Dat is altijd zo geweest. Pas gedurende relatief korte tijd zijn effectieve maatregelen mogelijk ter preventie van ziekten en genezing van zieken: sanitaire voorzieningen, betere diëten, verbetering van diagnose, geneesmiddelen. Het is moeilijk na te gaan waar de belangrijkste bijdragen aan zijn toe te schrijven. In onze wereld valt er weinig extra's meer te verwachten van nog betere sanitaire maatregelen. Maar in minder geciviliseerde streken van de wereld zal alleen al het beschikbaar zijn van drinkwater als het ware wonderen kunnen verrichten. Maatregelen gericht op een verbetering van de schrikbarende situatie in met name Afrikaanse landen (aids, tbc, malaria), maar in ook sommige Aziatische gebieden, lijken daarbij veel meer van politieke en economische aard te moeten zijn, dan gericht op nieuwe geneesmiddelen. Het HIV/aids probleem in Afrika zal niet opgelost worden met de introductie van een geneesmiddel, waarvan de toepassing zo'n 20.000 euro per jaar per patiënt kost.

### Eigen verantwoordelijkheden

Moet de farmaceutische industrie verantwoordelijk worden gemaakt voor de oplossing van medische en andere gezondheidsproblemen in de arme delen van onze wereld? Het lijkt mij niet; daarvoor zijn maatregelen nodig die op het bord liggen van de mondiale samenleving. Als er 'ergens' een tekort aan voedsel is, worden niet de voedselproducenten in de westerse wereld aangesproken, maar een VN-gerelateerde organisatie (FAO) en andere supra-nationale en nationale instanties. Af en toe zijn er echter signalen dat er in dezen ook ten aanzien van geneesmiddelen iets aan het veranderen is: de anti-HIV-middelen voor zuidelijk Afrika. Er zou, zo lijkt het, veel meer mogelijk zijn; meerwaarde is

dat vastgesteld is wie waar voor verantwoordelijk is.

Gaat het bij de problemen in de derde wereld met name over een bredere beschikbaarheid en toepassing van bestaande geneesmiddelen, in de westerse wereld zijn andere maatregelen nodig: middelen voor degeneratieve aandoeningen, geneesmiddelen voor psychische ziekten, voor zeldzame ziekten. Kortom, er zijn in onze streken betere – dat is meer effectieve en vooral ook veiliger – therapieën nodig. En ook hier wordt nogal eens 'gewezen' naar de farmaceutische industrie. In krantenartikelen lijkt de mening aanwezig te zijn dat geneesmiddelen welhaast meer problemen veroorzaken dan dat ze dat doen waarvoor ze worden ontwikkeld en toegepast: zieken genezen en leed verzachten.

### No medicines without risks

Moderne geneesmiddelen zijn relatief jong. Pas sinds zo'n 150 jaar zijn synthetische geneesmiddelen beschikbaar. De moderne middelen hebben grote bijdragen geleverd aan de verbetering van de volksgezondheid. Sommige hebben zelfs culturele patronen veranderd (contraceptiva), andere hebben er voor gezorgd dat bepaalde aandoeningen zeer effectief kunnen worden behandeld (hypertensie, maagzweren, arteriosclerose).

Hoewel er dus een groot aantal effectieve geneesmiddelen beschikbaar is, zijn er weinig ideale therapieën. Er is in alle gevallen wel degelijk sprake van een bepaalde werkzaamheid, wat echter niet betekent dat iedereen er baat bij ondervindt, en er is altijd sprake van een zeker risico voor ernstige of minder ernstige bijwerkingen. Het thema dat de Federatie voor Innovatief Geneesmiddelenonderzoek in ons land (FIGON) voor de Nederlandse Geneesmiddeldagen voor dit jaar heeft gekozen: 'No medicines without risks', is helaas maar al te waar.

Aan het gebruik van elk geneesmiddel is dus altijd een zeker risico verbonden. Het afwegen van de voor- en nadelen van wel of niet innemen, moet altijd plaatsvinden. Wanneer er bijwerkingen optreden en wanneer wordt aangetoond dat er doden vallen ten gevolge van het gebruik van een bepaald geneesmiddel, dan moet ook de vraag worden gesteld welk risico de betrokkenen zouden hebben gelopen als het betreffende middel niet zou zijn toegepast. Het lijkt niet uitgesloten, en zelfs waarschijnlijk, dat in een aantal gevallen dat laatste risico groter zou zijn geweest.

### Onvoorspelbare bijwerkingen

Maar er is nog wel meer aan te merken over de incidentie van neveneffecten. Ook neveneffecten zijn uiteraard afhankelijk van de dosis. En lang niet altijd wordt er strikt de hand gehouden aan de voorgeschreven dosis. Bovendien kunnen bijwerkingen volstrekt onverwacht zijn omdat ze worden veroorzaakt door een mechanisme dat voorheen niet bekend was, en waardoor ze pas aan het licht komen als het middel voluit wordt toegepast.

Heeft de onderneming die een middel op de markt brengt, dan helemaal geen eigen verantwoordelijkheid? Valt er nooit iets te verwijten? Wis en waarachtig wel! Maar het is niet zo dat, als er bijwerkingen optreden, de industrie in alle gevallen laakbaar gedrag kan worden verweten. Nemen we het recente geval van de problemen met de cox-2 blokkerende ontstekingsremmers. Toen het principe, het onderscheid tussen cox-1 en cox-2 werd beschreven, heb ik een en ander tijdens colleges als voorbeeld genoemd van de bijdragen



Foto: Bart Versteeg

van de moleculaire biologie aan de mogelijkheden werkelijk nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Ik was onder de indruk! En bovendien waren er snel zeer effectieve, selectieve cox-2-remmers beschikbaar. De therapie leek sterk verbeterd. Tot de bijwerking kwam, waarschijnlijk ten gevolge van de specifieke verdeling van de dichtheid van cox-2 over verschillende organen. Zijn de bedrijven die cox-2-remmers introduceerden in gebreke gebleven? Had men de nu bekende bijwerking – die ernstig lijkt te zijn – kunnen voorspellen? Ik denk het niet! Er is hier sprake geweest van een risico dat niet bekend

was. De vraag of het risico te groot is, werd door de producent van het middel waarvoor de bijwerking het eerst werd geconstateerd, kennelijk met ja beantwoord; het middel verdween van de markt.

### Kwetsbaar én sterk

Het voorbeeld van de cox-2-remmers toont aan hoe kwetsbaar de positie van de farmaceutische industrie is. Een in eerste instantie erg mooi nieuw geneesmiddel verdwijnt van de markt. De ernstige bijwerking was niet voorspelbaar. Arme industrie? Nou, zo erg is het niet. De farmaceutische industrie is ook in onze tijd nog zeer profitabel. Er worden weliswaar bij toenemende researchkosten minder nieuwe geneesmiddelen geïntroduceerd, maar de omzetcijfers blijven wel stijgen. En meer omzet met minder producenten, dat lijkt niet slecht voor de winstcijfers.

De farma-industrie is kwetsbaar, de branche ligt vaak onder vuur, maar tegelijkertijd blijft de industrie succesvol, ook financieel. En de industrie blijft haar bijdrage aan verbetering van de volksgezondheid leveren. Helaas wordt dat laatste nogal eens vergeten. Het is om deze reden dat het zinvol is dat de Galenus geneesmiddelprijs wordt toegekend: er worden gelukkig nog steeds innovatieve, betekenisvolle geneesmiddelen ontwikkeld. ■



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2005

Interview

## Maatschappelijk debat over prioriteiten in geneesmiddelvergoeding is vereist

José Hansen is hoofdinspecteur bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en als zodanig onder andere belast met toezicht op de geneesmiddelen. Ze ziet in haar lidmaatschap van de jury voor de Galenusprijs een gelegenheid bij uitstek om zich te verdiepen in nieuwe, innovatieve therapieën. De afgelopen jaren heeft ze de maatschappelijke rol van geneesmiddelen sterk zien veranderen.



Foto: Bart Versteeg

Drs. José Hansen, jurylid Galenusprijs

**Drs. J.M.M. Hansen** is apotheker. Ook op haar visitekaartje prijkt nog deze functie, maar ze vindt wel dat er een discussie moet komen over het nut van dergelijke vermeldingen. Ze kent ook mensen die ‘arts’ op hun kaartje hebben staan, maar al jarenlang een beleidsfunctie vervullen in de gezondheidszorg. “Ik vraag me af wat dan nog de meerwaarde is”, zegt ze. Ze ziet zichzelf ook niet zo maar weer in een apotheek werken. Maar fungeren als jurylid voor de Galenusprijs, ja, dat is een ander verhaal. “Daarbij moet ik me weer eens helemaal verdiepen in dossiers over nieuwe geneesmiddelen. Dat vind ik heel uitdagend. Ik kan er echt van genieten als ik zie hoe specifiek met een geneesmiddel in een proces wordt ingegrepen. De effectiviteit en veiligheid van zo’n middel is al bepaald door Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dus als jury kunnen we er met een heel andere bril naar kijken. Bovendien is de prijs een middel om bedrijven een pluim op de hoed te geven na al dat noeste werk. De geneesmiddelen die voor de Galenusprijs worden geselecteerd zijn immers niet per se de producten waarmee farmaceuten hun grote commerciële successen boeken.”

### Verstrekkende gevolgen

Als hoofdinspecteur bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg is Hansen verantwoordelijk voor het toezicht op alle aspecten die te maken hebben met *good clinical practice*,

productie en distributie van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, plus middelen op het gebied van bloed, weefsel en de opiumwetgeving. Een omvangrijk gebied, geeft ze toe. “Al zit die omvang niet zozeer in de hoeveelheid werk als wel in de reikwijdte van de beslissingen. Als wij een productiefaciliteit goedkeuren, kunnen de producten naar heel Europa worden verspreid. Dat is een wezenlijk verschil met het toezicht op de gezondheidszorg, waarbij het toezicht zich richt op één instelling of afdeling.”

Als voorbeeld van hoe verstrekkend de gevolgen van een inspectiebeslissing kunnen zijn – zelfs buiten Europa – noemt ze iets wat zich nog niet zo lang geleden internationaal afspeelde. In de Verenigde Staten ontstond op een gegeven moment een tekort aan griepvaccins. Achteraf bleek dat de inspectie van de productiefaciliteit van dit vaccin, in Engeland, niet zorgvuldig genoeg te hebben plaatsgevonden en de VS wilden het vaccin toen niet hebben. “Zó ver kan het dus gaan.”

Naast haar werk als hoofdinspecteur is Hansen bovendien de plaatsvervanger van inspecteur-generaal Herre Kingma. “Ik vervang Herre als hij er niet is, maar er is geen sprake van een taakverdeling tussen ons”, verduidelijkt ze. “Hij is degene die eindverantwoordelijk is en namens de Inspectie naar buiten treedt.” Zelf doet ze dat overigens ook wel, door veel lezingen te verzorgen over spe-

cifiek onderwerpen. “Over patiëntveiligheid bijvoorbeeld, een van de meest boeiende onderdelen van mijn takenpakket.”

### Gescheiden werelden

Wat wel en niet tot haar takenpakket behoort is duidelijk afgebakend. De recente problemen met een cox-2-remmer die een verhoogd risico zou geven op cardiovasculaire gebeurtenissen, behoorde niet tot haar verantwoordelijkheid. “Maar daarin neemt Nederland een vrij unieke positie in”, nuanceert ze. “In veel andere landen zijn registratie en inspectie in één organisatie ondergebracht, zoals de FDA dat is in de Verenigde Staten. In Nederland zijn die taken gescheiden en ik ben er nog steeds niet uit of ik dat een goede zaak vind of een slechte zaak. Aan de ene kant zou het goed zijn om het gehele traject van molecuul tot mens te kunnen overzien. Maar aan de andere kant zijn het wel twee verschillende werelden. Registratie en toezicht op de productie en distributie zijn altijd internationaal en is sterk preventief: een bedrijf brengt een geneesmiddel pas op de markt als uit onderzoek is aangetoond dat dit effectief en veilig is. Datzelfde geldt voor de productie en distributie: eerst aan de eisen voldoen, dan pas activiteit. Toezicht op de zorg daarentegen is nationaal en retrospectief. Het zijn verschillende paradigma’s in wetgeving en ik zou dus werkelijk niet weten of je de twee zou moeten koppelen. Van de FDA merk ik dat die nauwelijks zicht heeft op de zorg. Daarop kunnen wij juist heel gedetailleerd toezicht houden. Misschien is de bestaande situatie dus nog niet zo slecht.”

### Wezenlijk andere tijd

De weg die José Hansen heeft afgelegd naar haar huidige positie was een lange. Ze werkte na haar studie aanvankelijk als plaatsvervanger in diverse apotheken in het land. “Dat was nog in de tijd dat de apotheekwereld veel eenvormiger was dan nu”, zegt ze. “Bijna altijd was sprake van één apotheek op acht- tot tienduizend bewoners. De enige uitzonderingen waren twee ziekenfondsapotheken met een

veel groter patiëntenbestand. Er was een tijd dat een apotheker die in dienst van zo’n ziekenfondsapotheek werkte zelfs geen lid mocht worden van de KNMP. Het was echt de tijd van de apotheker-eigenaar.” Dat was al veranderd toen ze terugkwam van ruim een jaar werken in een farmaceutisch productiebedrijf in Zuid-Amerika. En opvallend genoeg ging ze toen dus juist wél werken bij een van die ziekenfondsapotheken: Azivo. “Het waren nog de nadagen van het vestigingsbeleid. Ik mocht inmiddels weliswaar lid worden van de KNMP, maar we waren nog wel gehouden aan de eis om alleen Azivo-patiënten te behandelen. Ik vond het prima; ik achtte het voor de kwaliteit van mijn beroepsuitoefening niet noodzakelijk om ondernemer te zijn. Samenwerken met andere apothekers die elkaar scherp houden vond ik juist een verrijking.”

### Standpunten formuleren

Toch sloeg na zeven jaar de twijfel toe: is dit het voor de rest van mijn leven? Een advertentie van de Inspectie in het Pharmaceutisch Weekblad van de Inspectie trok haar aandacht. Hoewel ze toen nog niet echt een beeld had van de Inspectie, zag ze die wel als ‘het gezag’. Ze solliciteerde en werd aangenomen. Inspectiewerk bleek zich af te spelen in een boeiende wereld, waarin ze haar aandacht onder andere kon richten op het formuleren van Inspectiestandpunten en het coördineren van ontheffingsaanvragen van artikel 13. Ziekenhuisapothekers mochten in die tijd zonder zo’n ontheffing nog niet eens aan een verpleeghuis leveren. “Mijn baas Piet Vree liet me vrij om mijn eigen weg te vinden. Zo kon ik standpunten formuleren over bijvoorbeeld het elektronisch recept of postorderfarmacie.”

Toen Hansen in 1999 haar opgespaarde verlofdagen wilde opnemen voor promotieonderzoek, overleed plotseling hoofdinspecteur Jitze Verhoef. Ze kreeg de vraag waar te nemen en werd een jaar later definitief benoemd tot hoofdinspecteur. “Een ideale

combinatie van inhoud en management”, noemt ze dat. “Ik wil de inspecteurs niet hinderen in hun inhoudelijke werk, maar wel een klankbord voor hen zijn.”

### Verschuivend beeld geneesmiddelen

In de verstreken jaren is de farmaceutische wereld om haar heen sterk veranderd. Om een recente – tamelijk expliciete – advertentie in Arts & Auto over een erectiepil heeft ze erg kunnen lachen. Vooral om de reacties van lezers erop: de oude garde sprak er schande van, terwijl de jonge generatie juist van mening was dat het blad uitstekend met zijn tijd meeging. “Wat mij vooral opviel, was het gebrek aan productinformatie”, zegt ze lachend. “Ik kijk er toch met het oog van de Inspectie naar. Een erectiepil dient op medische indicatie te worden toegepast. In de advertentie leek het me meer te gaan om een vitale man die nóg beter wilde presteren. Ik kon me de reacties wel voorstellen, maar zelf kan ik me er verder niet druk om maken.”

Wat wel nadrukkelijk haar aandacht heeft, is het feit dat het beeld van geneesmiddelen aan het verschuiven is; er komen steeds meer middelen die als lifestylemiddel worden gezien. “Prozac® was er ook zo een. En de vraag zal nu worden hoe je daar als samenleving mee om moet gaan. In de periode van het Nederlandse voorzitterschap van de EU is onderzoek verricht naar de vraag wat prioriteiten in geneesmiddelen dienen te zijn. Op basis daarvan zijn heldere uitspraken geformuleerd in het rapport ‘Priority Medicines for Europe and the World’. Het op voorraad nemen van geneesmiddelen in relatie tot bioterrorisme bijvoorbeeld, aids, antibiotica, aviaire influenza. Het is de vraag wat je in het licht van dergelijke essentiële vraagstukken wilt doen met lifestylemiddelen. In de samenleving bestaat een reële behoefte aan deze laatste middelen, dus dient discussie te worden gevoerd over de vergoeding ervan. Persoonlijk denk ik niet dat je er als samenleving voor moet betalen. Al ben ik me terdege bewust van het risico dat ze dan in het illegale circuit terecht komen. Er zal dus goede

## Interview

voorlichting moeten worden ontwikkeld.”

### Maatschappelijke discussie

De discussie over het al dan niet vergoeden van geneesmiddelen heeft duidelijk de aandacht van Hansen. In relatie tot de zogenaamde ‘persoonlijke’ geneesmiddelen (die voor een kleine groep patiënten worden ontwikkeld en waaraan vaak kennis van het menselijk genoom en moleculaire biologie ten grondslag ligt) merkt ze op: “Hierover moeten in een kring van professionals richtlijnen worden opgesteld. Het is onmogelijk een individuele arts op te zadelen met de vraag of hij een kostbaar geneesmiddel wel of niet moet toepassen.”

Recent stelden Werner Brouwer en Frans Rutten (beiden verbonden aan het instituut Beleid en Management Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit Rotterdam) op de opiniëpagina van NRC Handelsblad dat ziekenhuizen en zorgverzekeraars met het oog op de DBC-structuur met elkaar in de slag zullen gaan over de vraag of het ziekenhuis behandeling met dure geneesmid-

delen – bijvoorbeeld een recent geïntroduceerd geneesmiddel tegen darmkanker – al dan niet mag aanbieden. Volgens de auteurs leidt dit tot een ongelijke situatie waarin de patiënt in het ene ziekenhuis wel in aanmerking komt voor behandeling en in het andere niet. Hansen deelt de mening van beide auteurs als ze zegt: “Die discussie kun je niet aan ziekenhuizen en zorgverzekeraars overlaten. Maar ik denk niet dat je ermee kunt volstaan hiervoor een Nederlandse pendant van het *National Institute for Clinical Excellence* in het leven te roepen, zoals zij stellen. Het NICE ligt immers regelmatig enorm onder vuur van de farmaceutische industrie, die het volstrekt oneens is met haar beslissingen. Met een dergelijk



Foto: Bart Versteeg

“Patiëntveiligheid is een van de meest boeiende onderdelen van mijn takenpakket.”

gremium maak je dus geen einde aan alle discussie. Je moet hierover alle *stakeholders* bij elkaar brengen en tot gezamenlijke besluiten laten komen: de zorgprofessionals, de patiënten en de zorgverzekeraars.”

Welke rol speelt de Inspectie in dit verband? Hansen: “Als Inspectie kijken wij naar de vraag of sprake is van te verantwoorde dan wel onverantwoorde verschillen tussen ziekenhuizen en naar de vraag in hoeverre die verschillen inzichtelijk zijn voor de patiënt. We praten dus met professionals zoals oncologen, hematologen en apothekers om hierover heldere standpunten te kunnen formuleren.”

### Samenwerking overheid en farmacie

Ondertussen beseft Hansen dat de overheid de farmaceutische industrie niet kan dwingen om kostbare geneesmiddelen te ontwikkelen voor kleine patiëntengroepen. “Zeker niet om iets te ontwikkelen wat verliesgevend is. Als we hen vragen om dat te doen, moet daar enige vorm van compensatie tegenover staan. Ik denk in dit licht aan de regelgeving die recent is ontwikkeld om farmaceutische bedrijven financieel tegemoet te komen voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Een andere mogelijkheid is om in *private public partnerships* afspraken te maken over welke geneesmiddelontwikkelingen wenselijk zijn. Dergelijke samenwerkingsverbanden tussen de overheid en de farmaceutische industrie zullen we in de toekomst beslist vaker gaan zien.”

Frank van Wijck



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

## 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 Klinische Farmacologie

Universiteit Leiden

**Drs. J.M.M. Hansen**

Hoofdinspecteur Farmacie & Medische Technologie 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. F.P. Nijkamp**

Hoogleraar Farmacologie en Pathofysiologie

Universiteit Utrecht

Voorzitter FIGON

**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



## 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 2004 en 31 december 2004 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 5

De Nederlands Galenus Researchprijs wordt uitgereikt aan een jonge onderzoeker die baanbrekend werk verrichtte op het gebied van fundamentele of klinische farmacologie. Dit jaar werden vier kandidaten voorgedragen.

# Atherosclerose, geneesmiddeltransporters, adenosine en NKT-cellen



## Macrofagen en atherosclerose

**M. (Miranda) van Eck** (1972) studeerde biofarmaceutische wetenschappen in Leiden. Aan dezelfde universiteit deed ze vervolgens onderzoek naar de rol van apolipoproteïne E uit macrofagen in het lipoproteïenmetabolisme en de atherogenese, waarop ze in 1999 promoveerde. Hierna werkte ze als postdoctoraal fellow bij de afdeling Biofarmacie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, waar ze haar onderzoek naar de rol van macrofagen bij het atherosclerotisch proces voortzette en zich bezighield met de vraag in hoeverre modulatie van atherogene en anti-atherogene macrofaaggen kan leiden tot een behandeling voor atherosclerose. In het voorjaar van 2002 werd Van Eck aangesteld als assistent professor.

Aanvankelijk was haar onderzoek vooral gericht op de functie van macrofaaggen bij de ontwikkeling van atherosclerose. Overmatige ophoping van cholesterol in macrofagen is immers een belangrijk kenmerk van atherosclerose. Ze ontwikkelde een beenmergtransplantatietechniek bij muizen, waarbij de genen van hematopoëtische stamcellen specifiek

gemoduleerd konden worden, teneinde de functie van diverse macrofaaggen bij het lipoproteïne-metabolisme en atherogenese te onderzoeken.

De laatste drie jaar houdt Van Eck zich vooral bezig met de rol van genen, zoals ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) en scavenger receptor BI (SR-BI) die betrokken zijn bij het HDL-metabolisme en het *reverse cholesterol transport* van vaatwand naar lever. Ze ontdekte dat SR-BI in macrofagen de ontwikkeling van kleine *fatty streak* laesies deed toenemen, terwijl de progressie van meer ontwikkelde laesies werd geremd. Dit wijst op een dubbel functie voor het macrofaag SR-BI bij de ontwikkeling van atherosclerotische laesies. Verstoring van ABCA1 in macrofagen leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor de ontwikkeling van atherosclerotische laesies, terwijl overexpressie van ABCA1 de progressie van beginnende laesies tot meer ontwikkelde laesies voorkwam. Haar huidige onderzoek spitst zich toe op het mogelijk synergisme tussen ABCA1 en SR-BI bij het transport van cholesterol uit de macrofagen en atherosclerose. ■



## Effecten van geneesmiddeltransporters

**J.W. (Hans) Jonker** (1974) studeerde biologie aan de Universiteit van Utrecht. Daarna werkte hij op de afdeling Experimentele Therapie van Het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam, aanvankelijk als promovendus, later als post-doctoraal onderzoeker. In 2003 promoveerde hij cum laude op een proefschrift over de farmacologische en fysiologische functies van polyspecifieke geneesmiddeltransporters. Momenteel maakt Jonker als post-doctoraal onderzoeker deel uit van de onderzoeksgroep van Ronald M. Evans in het Gene Expression Laboratory van het Salk Institute for Biological Studies in Californië.

De ontdekkingen van Jonker hebben principiële inzichten opgeleverd in de orale beschikbaarheid en uitscheiding van geneesmiddelen, en de toepassing van remmers om de orale beschikbaarheid te verhogen. Zo leidt remming van geneesmiddeltransporter *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2) tot een verhoogde beschikbaarheid van topotecan. Farmacologische remming van actieve geneesmiddel-

transporters kan ook risico's met zich meebrengen. Dit bleek uit de toevallsbevinding dat muizen die BCRP ontberen, niet beschermd zijn tegen pheophorbide a, een natuurlijk voorkomend fototoxine en primair afbraakproduct van chlorofyl dat voorkomt in voedingscomponenten en -supplementen voor mens en dier. BCRP – en wellicht veel gerelateerde actieve geneesmiddeltransporters – blijkt bescherming te bieden tegen natuurlijke xenotoxines. Recentelijk toonde Jonker aan dat BCRP in lacterend borstweefsel ook verantwoordelijk blijkt te zijn voor de actieve uitscheiding van een groot aantal geneesmiddelen, pesticiden, carcinogenen en andere xenotoxines in moedermelk en koemelk. Daarnaast toonde Jonker de betekenis aan van *organic cation transporters* (Oct1 en Oct2) bij de weefselverdeling en lever-, darm- en renale uitscheiding van organisch-kationische geneesmiddelen en toxines. Voor het eerst werd het directe bewijs geleverd dat Oct1 en Oct2 essentieel zijn voor de tubulaire secretie van organische kationen. ■





### Adenosine en ischemie

**G.A.P.J.M. (Gerard) Rongen** (1965) studeerde geneeskunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, waar hij in 1990 cum laude afstudeerde. Na klinisch onderzoek op de afdeling algemene interne geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen naar de effectiviteit van een renine-remmer bij de behandeling van primaire hypertensie, schreef hij een dissertatie over de farmacologie van purines bij mensen. Zijn promotieonderzoek richtte zich vooral op de cardiovasculaire effecten en de invloed op het sympathische zenuwstelsel van remming van het nucleosidetransport. Ook werden in vivo de vasculaire effecten van adenosine-5'-trifosfaat onderzocht. In 1995 begon hij aan de opleiding interne geneeskunde en bracht enige tijd door in Canada als *research fellow* waar hij humaan onderzoek deed naar de rol van angiotensine-II-receptoren bij de interactie van adenosine met het sympathische zenuwstelsel. In 1996 ontving hij cum laude de doctorstitel. Na als klinisch fellow werkzaam te zijn geweest op de afdeling interne geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum

St Radboud, voltooide Rongen zijn opleiding tot internist en specialiseerde zich daarna in de vasculaire geneeskunde en klinische farmacologie. Sedert 1 mei 2000 werkt hij in het kader van een fellowship van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen in het UMC St Radboud aan onderzoek naar *ischemic preconditioning*. Dit is het fenomeen dat kortdurende ischemie leidt tot vertraging van celdood tijdens een daaropvolgende periode van langer durende ischemie. Het fenomeen is aangetoond in hart, skeletspier, lever en hersenen bij diverse diersoorten. Uit dierexperimenteel onderzoek is bekend dat bepaalde geneesmiddelen dit adaptatieproces remmen, terwijl andere het juist kunnen versterken. Rongen toonde bij gezonde proefpersonen aan dat de nucleosidetransportremmer dipyridamol in een gebruikelijke dosering de opname van adenosine door de cel blokkeert en ischemische beschadiging voorkomt. In 2004 werd hij tevens aangesteld als medisch directeur van het Clinical Research Centre Nijmegen. ■



### Regulatie van het immuunsysteem door NKT-cellen

**J.J. (Hans) van der Vliet** (1973) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en slaagde cum laude voor zijn propedeuse en doctoraal examen. Na zijn artsexamen in 1998 begon hij bij de afdeling geneeskundige oncologie van het Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc) aan promotieonderzoek naar de rol van de *natural killer T (NKT)-cellen* en hun ligand  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) bij patiënten met kanker. Op dit onderzoek promoveerde hij in 2003 cum laude. Op 1 januari 2002 begon Van der Vliet met de specialisatie tot internist-oncoloog, welke hij momenteel voor een jaar onderbreekt om als post-doctoraal onderzoeker in Boston het onderzoek naar de anti-tumor effecten van NKT-cellen voort te zetten.

Van der Vliet beschreef als eerste dat er tijdens HIV-1-infectie sprake is van een selectief verlies van NKT-cellen en er zijn sterke aanwijzingen dat dit niet alleen wordt veroorzaakt door een preferentiële infectie van NKT-cellen door HIV-1, maar deels ook door redistributie. Tevens beschreef hij als eerste dat NKT-cellen bij de mens reeds voor de geboorte hun naïeve fenotype verliezen, hetgeen impliceert dat het natuur-

lijke ligand van NKT-cellen lichaamseigen is, aangezien exogene microbiële stimulatie in utero zeer onwaarschijnlijk is. NKT-cellen blijken een belangrijke immuunregulerende rol te kunnen spelen, zowel bij het initiëren van antitumor immunoresponsen als bij het voorkomen van auto-immuunziekten.

De eerste klinische studie met het ligand voor NKT-cellen, het glycolipide  $\alpha$ -GalCer, werd in het VUmc verricht bij patiënten met kanker. Uit deze studie bleek dat het aantal NKT-cellen significant verminderd was bij patiënten met kanker. Omdat bleek dat bij kanker het aantal NKT-cellen bepalend is voor het optreden van een immunologische respons werd gezocht naar methoden om NKT-cellen ex vivo te vermenigvuldigen. Door gebruik te maken van gepolariseerde dendritische cellen, en geselecteerde groeifactoren was het mogelijk NKT-cellen sterk te vermenigvuldigen en hun cytokineprofiel te sturen naar een pro-inflammatoir (gunstig bij antitumor immunoresponsen) dan wel een anti-inflammatoir profiel (gunstig bij auto-immuunziekten). Zeer binnenkort start een klinisch fase-1-onderzoek bij patiënten met kanker. ■



GALIENVS



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

■ Alimta®	Eli Lilly Nederland BV
■ Emend®	Merck Sharp & Dohme B.V.
■ Erbitux®	Merck Nederland B.V.
■ Inspra®	Pfizer bv
■ Levemir®	Novo Nordisk Farma B.V.
■ Lexapro®	Lundbeck B.V.
■ Velcade®	Janssen-Cilag B.V.
■ Vesicare®	Astellas Pharma
■ Zevalin®	Schering Nederland B.V.

De uitreiking vindt plaats op woensdag 25 mei 2005 om 16.00 uur, in het Natuurhistorisch Museum Naturalis aan de Darwinweg 2 te Leiden.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2005

ALIMTA®  
pemetrexed

# Alimta®: innovatieve behandeling maligne pleura-mesothelioom en tweedelijns NSCLC

Op 20 september 2004 is Alimta® (pemetrexed) in Nederland geregistreerd als eerste chemotherapeuticum voor de behandeling van maligne pleuramesothelioom. Ruim 30 jaar onderzoek naar verschillende chemotherapeutische behandelcombinaties had geen verbetering van de overleving van patiënten met maligne pleuramesothelioom opgeleverd. Tot de introductie van Alimta®!

## Alimta®

Alimta® is een innovatief multi-target antifolaat dat een sterk remmende invloed uitoefent op een drietal enzymsystemen in de DNA-synthese, terwijl andere antifolaten slechts aangrijpen op één enzymstelsel (zie figuur). Het innovatieve multi-target werkingsmechanisme van Alimta® en de ontdekking dat vitaminesuppletie met foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> de bijwerkingen van Alimta® significant vermindert, maken Alimta® een effectief geneesmiddel met een beheersbaar bijwerkingenprofiel.

## Maligne pleuramesothelioom

De meeste gevallen van pleuramesothelioom zijn toe te schrijven aan beroepsmatige blootstelling aan asbest in het verleden.<sup>1</sup> In Nederland hebben naar schatting 340.000 werknemers blootgestaan aan asbest.<sup>2</sup> Momenteel worden jaarlijks 300-400 gevallen van maligne pleuramesothelioom gediagnosticeerd, maar epidemiologisch onderzoek voorspelt dat de incidentie zal stijgen tot rond de 700 gevallen per jaar in 2020.<sup>3</sup>

ving steeg van 10,0 maanden voor cisplatine monotherapie naar 13,3 maanden voor de combinatiebehandeling Alimta® met cisplatine ( $p < 0,001$ ). Daarnaast bleken ook de kwaliteit van leven en de longfunctie in de combinatiegroep significant beter dan in de monotherapiegroep.

Tijdens deze studie is verder aangetoond dat de bijwerkingen van Alimta® aanzienlijk konden worden verminderd door middel van vitaminesuppletie met foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub>. Dagelijkse inname van foliumzuur en iedere 9 weken een injectie vitamine B<sub>12</sub> zorgden ervoor dat de incidentie van ernstige bijwerkingen daalde van 22% naar 11%.

## Registratie

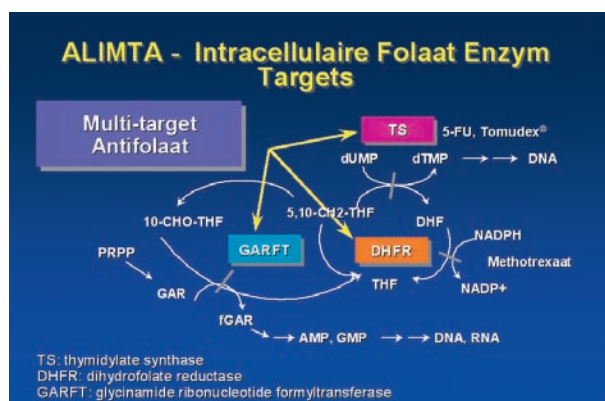
Alimta® is in Nederland geregistreerd in combinatie met cisplatine voor de eerstelijnsbehandeling van maligne pleuramesothelioom. Alimta® is daarnaast geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom op basis van een gunstiger bijwerkingenprofiel dan docetaxel.<sup>5</sup>

## Eli Lilly

Lilly Nederland is een toonaangevend farmaceutisch bedrijf dat als partner in zorg door innovatieve geneesmiddelen mensen helpt langer, gezonder en actiever te leven. Vanuit deze visie is ook Alimta® ontwikkeld.

### Referenties:

1. Danhan M et al. Beroepsachtergrond van patiënten met astbestgerelateerde ziekten in Nederland. Tijdschrift voor Toegepaste Arbo Wetenschappen 2003;16:59-64.
2. Instituut Astbestslachtoffers <http://www.astbestslachtoffers.nl/>
3. Peto J et al. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999;79:666-72.
4. Vogelzang NJ et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-44.
5. Hanna N et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. JCO 2004;22(9):1589-97.



## Onderzoek

Onlangs is in het toonaangevende *Journal of Clinical Oncology* de fase-III-studie gepubliceerd waarin de combinatie Alimta® met cisplatine werd vergeleken met cisplatine monotherapie bij patiënten met maligne pleuramesothelioom.<sup>4</sup>

De studie heeft een significante verbetering in zowel responspercentage als overleving aangetoond voor de combinatiebehandeling Alimta® met cisplatine. Het responspercentage in de combinatiebehandeling was 46%, vergeleken met 20% in de monotherapie-arm. Deze verbetering in respons vertaalde zich ook in een verbeterde overleving: de mediane overle-

Lilly

Answers That Matter.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

**EMEND®**  
(aprepitant, MSD)

Voor bescherming tegen  
acute & latere misselijkheid en braken

# Emend®: een nieuwe aanpak bij de preventie van door chemotherapie geïnduceerd braken



## Innovatie

Aprepitant is de eerste NK<sub>1</sub>-receptorantagonist en heeft een duidelijke toegevoegde waarde voor patiënten ter preventie van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken.

Misselijkheid en braken behoren nog steeds tot de meest gevreesde bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met chemotherapie.

Ondanks het gebruik van 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten in combinatie met dexamethason is er nog veel ruimte voor verbetering. Emend®, een NK<sub>1</sub>-receptorantagonist, biedt nieuwe perspectieven voor patiënten doordat het een geheel nieuw aangrijpingspunt heeft.

## Emend® (aprepitant, MSD)

Recent heeft MSD aprepitant geïntroduceerd. Aprepitant heeft een uniek werkingsmechanisme: het remt selectief de substance-P-receptor. Uit onderzoek is gebleken dat door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken een multifactoriële pathogenese hebben. Vanuit dat perspectief bezien, lijkt het dan ook logisch om voor een optimale behandeling van misselijkheid en braken meerdere middelen met verschillende aangrijpingspunten te combineren. In klinische studies is aangetoond dat het toevoegen van aprepitant aan een 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist en dexamethason effectiever is dan de 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist en dexamethason alleen. Dit geldt zowel voor de acute als voor de late fase. Voorts is de effectiviteit van aprepitant consistent gedurende meerdere chemotherapiecycli.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

Merck introduceert Erbitux® een chimerisch monoklonaal IgG<sub>1</sub> antilichaam gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR).

**ERBITUX®**  
CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

In de behandeling van agressieve kankertypes zoals gemetastaseerd colorectaal kanker hebben zich verscheidene belangrijke ontwikkelingen voorgedaan.

Voortgang in de kennis van de moleculaire werking van kanker heeft geleid tot de ontwikkeling van zogenaamde *targeted therapies*; welke men kan betitelen als innovatieve en belangwekkende behandelingsopties tegen kanker.

De eerste beschrijving van de epidermale groeifactor dateert van 1972; hier kan men uit afleiden dat er enorm veel research gedaan is.<sup>1</sup>

De introductie van deze *targeted therapies*, die specifiek de intracellulaire *pathways* blokkeren die essentieel zijn in de verdere ontwikkeling en uitbreiding van de kankercel, heeft een nieuwe richting gegeven aan de behandeling van gemetastaseerd colorectaal kanker. Dit komt met name naar voren met de registratie van Erbitux®.

Erbitux® is het eerste goedgekeurde monoklonale antilichaam in de behandeling van gemetastaseerd colorectaal kanker, dat specifiek de epidermale groeifactorreceptor blokkeert.

EGFR-sigtaaltransductieroutes zijn betrokken bij de controle van overleving van de cel, progressie van de levenscyclus van de cel, angiogenese, celmigratie en cellulaire invasie/metastasering.

Erbitux® bindt aan de EGFR met een hogere affiniteit dan die van de endogene liganden. Het blokkeert de binding van endogene EGFR-liganden wat zorgt voor de remming van de werking van de receptor. Het leidt verder tot internalisatie van de EGFR, wat zou kunnen leiden tot de downregulatie van de EGFR.

## Erbitux®: de eerste goedgekeurde EGFR-remmer bij gemetastaseerd colorectale kanker

De resultaten van het registratieonderzoek, met name de BOND-studie, tonen aan dat Erbitux® in combinatie met irinotecan in zwaar voorbehandelde patiënten een significant statistisch voordeel geeft in de tijd tot progressie en in tumorresponsie.<sup>2</sup>

De EMEA gaf de goedkeuring voor Erbitux®, in combinatie met irinotecan, voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectale kanker met epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-expressie, na falen van cytotoxische behandeling met irinotecan.

In Nederland zijn er jaarlijks 9.000 nieuw gediagnosticeerde patiënten met colorectaal kanker. De prognose voor 2015 is 14.000 nieuwe gevallen per jaar. De introductie van de *targeted therapies* geeft de patiënt nieuwe mogelijkheden voor een werkzame behandeling.

### Conclusie

Erbitux® is het eerste goedgekeurde monoklonale antilichaam dat specifiek de epidermale groeifactorreceptor blokkeert. Het biedt zwaar voorbehandelde patiënten een nieuwe behandelingsmogelijkheid in de strijd tegen gemetastaseerd colorectaal kanker.

### Referenties:

1. Tayer JM, et al. Epidermal Growth factor: physical and chemical properties. *J Biol Chem* 1972;247:5928-34.
2. Cunningham, et al. Erbitux monotherapy and Erbitux plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5



# Inspra<sup>®</sup>: verbetert de overleving bij post-MI hartfalen

Een acuut myocardinfarct is één van de oorzaken voor het ontstaan van hartfalen. Bij 20-25% van alle personen die een myocardinfarct doormaken, wordt het acute infarct gecompliceerd door hartfalen.

Ondanks de beschikbaarheid van verschillende opties voor de behandeling van hartfalen is de sterfte binnen deze patiëntenpopulatie nog altijd aanzienlijk.

## Hartfalen en de neurohormoonhypothese

Aldosteron speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hartfalen. Patiënten met hartfalen hebben verhoogde spiegels van zowel angiotensine als aldosteron. In het verleden werd weinig aandacht besteed aan de betekenis van aldosteron bij hartfalen omdat verondersteld werd dat onderdrukking van het angiotensine met behulp van ACE-remmers (of AII-antagonisten) ook de verhoogde aldosteronspiegel zou onderdrukken. Recent is gebleken dat noch de ACE-remmers noch de AII-antagonisten op de lange termijn in staat blijken de aldosteronspiegel blijvend te onderdrukken. De aldosteronspiegel zal bij het inzetten van een behandeling met de combinatie van deze middelen in eerste instantie dalen, maar geleidelijk weer terugkomen op het niveau van voor de behandeling: een verschijnsel dat escape of ontsnapping wordt genoemd. Om de progressie van hartfalen ten gevolge van een acuut myocardinfarct zoveel mogelijk in te perken, is het niet voldoende om alleen de "kwalijske invloeden" van de neurohormonen angiotensine II en noradrenaline te blokkeren maar moet tevens het effect van aldosteron geblokkeerd worden.

## Inspra<sup>®</sup> (eplerenone)

In de landmarkstudie EPHESES is deze neurohormoonhypothese getest waarbij naast de standaard-

behandeling van onder andere een ACE-remmer (of AII-antagonist) en  $\beta$ -blokker de selectieve aldosteronblokker eplerenone werd toegevoegd.<sup>1</sup> De resultaten waren indrukwekkend en lieten een additionele reductie in mortaliteit en morbiditeit zien. Op basis van de uitkomsten van EPHESES is Inspra<sup>®</sup> in Nederland geïndiceerd voor de behandeling van hartfalen na een recent MI.<sup>2</sup>

## Conclusie

Toevoeging van de selectieve aldosteronblokker Inspra<sup>®</sup> aan de standaardbehandeling bij patiënten met een acuut myocardinfarct dat wordt gecompliceerd door hartfalen, levert een additionele gezondheidswinst op ten opzichte van behandeling zonder dit geneesmiddel.

### Referenties

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selectieve aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
2. SPC, november 2004





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5

# Levemir® (insuline detemir)

## Levemir®: dag na dag

Al meer dan 80 jaar is Novo Nordisk actief in de strijd tegen diabetes. Ons doel is uiteindelijk om diabetes te verslaan.

Op de weg naar deze overwinning liggen vele innovaties, zowel op het gebied van diabetes-onderzoek, kennis over diabetes, zorgstructuren, toedieningssyste- men, maar zeker ook de ontwikkeling van nieuwe bloedglucoseverla- gende therapieën.

Dierlijke insulines werden opgevolgd door humane insuline. Deze worden momenteel in toenemende mate vervangen door insuline-analogen. Met de introductie van Levemir® (insuline detemir) in 2004 wordt het pakket insuline-analogen van Novo Nordisk gecompleteerd.

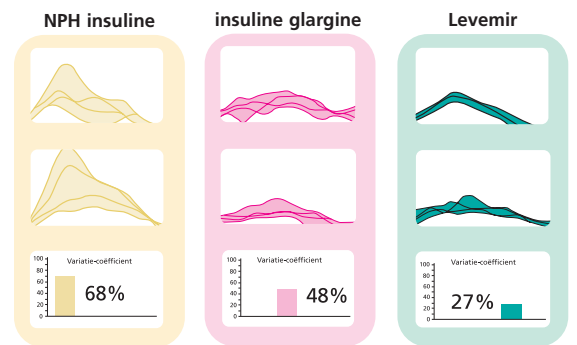
Artsen ervaren de komst van nieuwe langwerken- de insuline-analogen als een belangrijke stap vooruit. Ruim 20 jaar hebben de mensen met diabetes en de behandelaren moeten leven met de tekortkomingen van verlengdwerkende NPH-insuline. De belangrij- ste tekortkoming is de soms grote schommelingen in de opname vanuit het subcutane depot. Deze leiden vervolgens tot schommelingen in de bloedglucose- verlagende werking. Op de injectieplaats vormt insu- line detemir dimeren en (ketens) van hexameren waardoor de absorptie van vrije monomeren wordt vertraagd. Albuminebinding in het bloed buffert het effect van een verandering in absorptie waardoor de variatie in de insulinewerking afneemt.<sup>1</sup>

De behandeling van diabetes met Levemir® heeft voordelen boven de huidige standaardtherapie. Onderstaande voordelen zijn overgenomen uit de officiële registratietekst (SmPC) van Levemir®.

- De intra-individuele variatie van de absorptie is bij Levemir® kleiner dan bij andere basale insuline- preparaten.

- In tegenstelling tot andere insulines geen onge- wenste gewichtstoename.
- Vergelijkbare glykemische controle (HbA<sub>1c</sub>) als NPH-insuline. Maar minder kans op nachtelijke hypoglykemieën.
- Maximale werkingsduur, afhankelijk van de dose- ring, tot 24 uur.

In klinische studies worden de onderscheidende ken- merken, ten opzichte van NPH-insuline, voorname- lijk toegespitst op twee aspecten:



Naar Heise et al.

1. Minder intra-individuele variabiliteit in bloed- glucoseverlagend effect.<sup>2-8</sup>
2. Gewichtsneutraal in diabetes type 1.<sup>8,9,10</sup>
3. Minder gewichtstoename in diabetes type 2.<sup>8,11,12</sup>

Binnen de markt van langwerkende insuline zien we momenteel een snelle overgang naar analogen. Binnen een chronische markt als diabetes is dit een opvallende ontwikkeling. De introductie van Levemir® heeft een bijdrage geleverd aan het welzijn van de mens met diabetes.

### Referenties:

1. Kurtzhals P. International Journal of Obesity 2004;28(Suppl 2):S23-S28.
2. Heise T et al. Diabetes 2004;53:1614-20.
3. Home P et al. Diabetes Care 2004;27(5):1081-7.
4. Hermansen K et al. Diabetologia 2004;47(4):622-9.
5. Vague P et al. Diabetes Care 2003;26(3):590-6.
6. Russell-Jones et al. Clinical Therapeutics 2004;26(5):724-36.
7. Russell-Jones. International Journal of Obesity 2004;28 (Suppl 2):S29-S34.
8. SmPC-tekst Levemir juni 2004.
9. De Leeuw I et al. Diabetes Obesity and Metabolism 2005; 7:73-82.
10. Standl E et al. Diabetes Technol Ther 2004 Oct;6(5):579-88.
11. Haak T et al. Diab Obes Metab 2005;7:56-64.
12. Rašlová K et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2004;66:193-201.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5



# Lexapro®: kandidaat Galenusprijs 2005

Het actieve bestanddeel van het nieuwe anti-depressivum Lexapro® is escitalopram. Dit is de S-enantiomeer uit het racemische citalopram die verantwoordelijk is voor de serotonineheropnameremming. Tijdens de ontwikkeling van Lexapro® bleek al direct bij de preklinische en eerste klinische studies dat escitalopram sneller werkt en krachtiger is dan citalopram.<sup>1</sup> Een nieuw, allosterisch zelfpotentiërend werkingsmechanisme is hiervoor verantwoordelijk.

## Het allosterisch zelf-potentiërend werkingsmechanisme van escitalopram

Het serotoninetransportereiwit (SERT) heeft ten minste twee verschillende bindingsplaatsen (zie figuur). Een primaire bindingsplaats die de remming van de serotonineheropname reguleert en een allosterische bindingsplaats die de affiniteit van de primaire bindingsplaats moduleert.<sup>1,2</sup> In tegenstelling tot SSRI's/SNRI's die uitsluitend aan de primaire bindingsplaats van het SERT binden, bindt escitalopram zowel aan de primaire als aan de allosterische bindingsplaats. Escitalopram heeft een hoge affiniteit voor de allosterische bindingsplaats met als gevolg een langer aanhoudende binding van escitalopram aan de primaire bindingsplaats; het allosterisch zelfpotentiërend werkingsmechanisme. Dit geeft als resultaat een effectievere blokkade van het SERT waardoor escitalopram tweemaal zo potent is als citalopram.<sup>1,3</sup> Ook laten diverse preklinische studies het snelintredende effect van escitalopram zien waaronder een sneller herstel van de vuurfrequentie van neuronen in raphe kernen.<sup>4</sup>

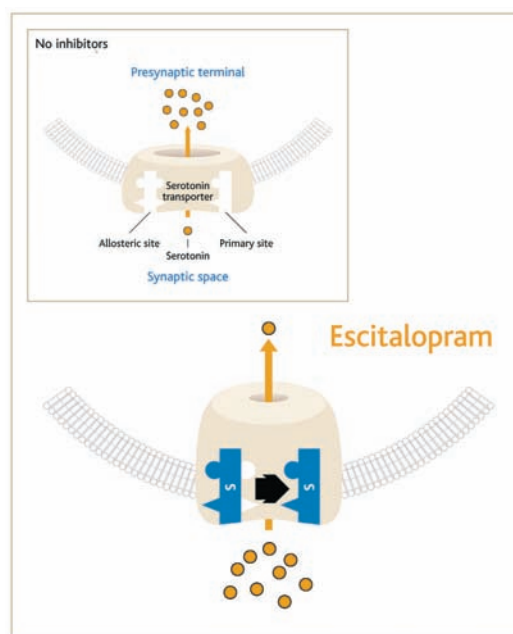
De verklaring voor de verbeterde effectiviteit van Lexapro® ten opzichte van citalopram is tweeledig:

1. door het allosterisch zelf-potentiërend werkingsmechanisme van escitalopram;
2. door het wegvallen van de remmende werking van R-citalopram.

Dit leidt ertoe dat escitalopram sneller werkt en krachtiger is dan het racemische citalopram. In de klinische studies van Lexapro® komt dit duidelijk en consistent naar voren.

- Reeds na één week wordt een duidelijke verbetering in de mate van de depressie gezien.<sup>1</sup>
- Meer patiënten reageren op Lexapro® dan bij behandeling met citalopram.<sup>1</sup>

Lexapro® betekent dus een belangrijke verbetering voor de patiënt. Daarnaast blijkt uit kosteneffectiviteitsstudies dat Lexapro® goedkoper is voor de samenleving ten opzichte van SSRI's/SNRI's.<sup>5</sup>

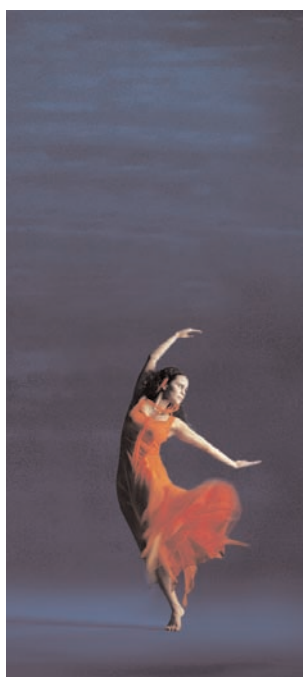


**Figuur** - Het allosterisch zelf-potentiërend werkingsmechanisme van Lexapro®.

Lexapro®, het antidepressivum van Nu, behoort door het allosterisch zelf-potentiërend werkingsmechanisme tot de nieuwe generatie SSRI's.

#### Referenties:

1. Sanchez et al. *Psychopharmacology* 2004;174:163-76.
2. Plenge et al. *Eur J Pharmacol* 1991;206(3):243-50.
3. Mork et al. *Neuropharmacology* 2000;45(2):167-73.
4. El Mansari et al. *Neuropsychopharmacology* 2005; Feb 9: [Epub ahead of print].
5. Croom & Plosker. *Pharmacoeconomics* 2003;21(16): 1185-209.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5



# Velcade®: ervaar nieuw succes bij multipel myeloom door proteasoom- remming

Multipel myeloom; een ernstige vorm van kanker waarbij patiënten kampen met pijn, botbreuken en nierstoornissen. Slechts zelden geneest een patiënt. De bestaande therapieën bieden voor de meeste patiënten onvoldoende mogelijkheden. Velcade® (bortezomib) is een nieuw geneesmiddel, dat aanzienlijk betere resultaten boekt. In een fase-II-onderzoek waren de resultaten zo gunstig dat het middel zowel in de VS als in de EU versneld werd toegelaten. Een beslissing die terecht was, zo blijkt uit fase-III-onderzoek.

Velcade® (bortezomib) is een zogenaamde *targeted therapy* die succes kan bieden bij gerecidiveerde en refractaire patiënten via een nieuw werkingsmechanisme: **proteasoomremming**.<sup>1</sup> Dit is een **nieuwe therapeutische klasse** die een doorbraak genoemd kan worden en waarvan Velcade® de eerste vertegenwoordiger is. Het volledig nieuwe werkingsmechanisme is van grote waarde bij de behandeling van multipel myeloom, waarbij patiënten vaak een hoge mate van resistentie hebben opgebouwd tegen de voorgaande behandelingen.

De basis van de ontwikkeling van Velcade® ligt in het onderzoek naar het eiwit ubiquitine door Aaron Ciechanover, Avram Hershko en Irwin Rose die in de jaren zeventig de rol van ubiquitine en de proteasomen bij de eiwitafbraak ontdekten. In december 2004 ontvingen deze onderzoekers de Nobelprijs Chemie voor dit baanbrekende onderzoek.<sup>2</sup>

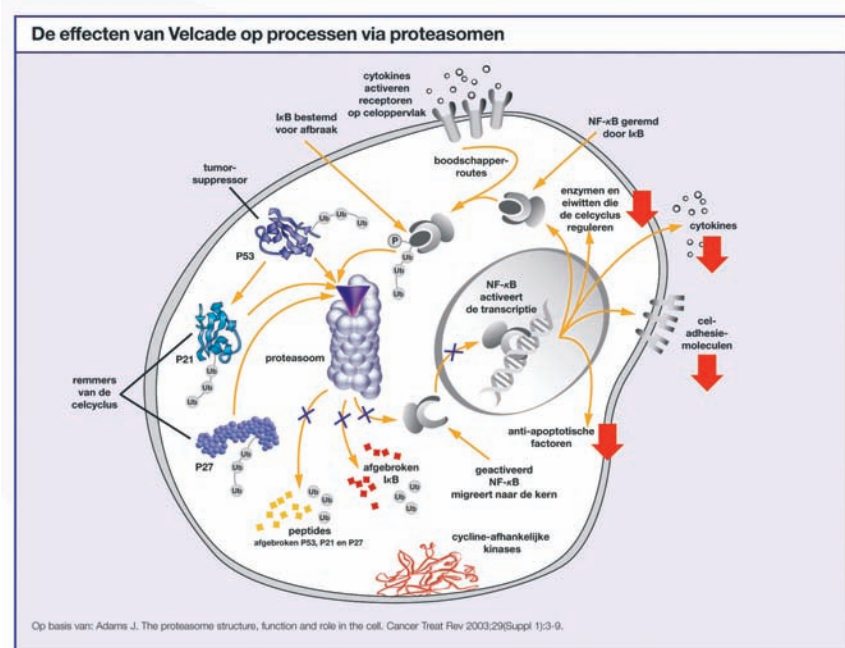
Velcade® geeft een **ongekende behandelrespons** bij een groep patiënten die daarvoor mediaan zes andere lijnen van behandeling hadden gehad; een uiterst refractaire groep patiënten dus. Daarnaast **verlengt Velcade® de overleving** van deze gerecidiveerde en refractaire multipel-myeloompatiënten. De

mediane totale overleving in de SUMMIT-studie was ongeveer 17,5 maanden (533 dagen), terwijl bij deze patiënten een levensverwachting van 6 tot 9 maanden te verwachten was: een buitengewoon indrukwekkende verlenging van de overleving. Velcade® biedt **verbetering van de kwaliteit van leven** en van ziektesymptomen, inclusief pijn en vermoeidheid.<sup>3,4</sup>

Inmiddels zijn de indrukwekkende resultaten uit het fase-II-onderzoek bevestigd in een fase-III-onderzoek, de APEX-studie. Dit onderzoek wordt binnenkort gepubliceerd en is reeds gepresenteerd op het congres van de *American Hematological Society* (ASH) in San Diego 2004.<sup>5</sup> Dit is de grootste en enige fase-III-studie ooit uitgevoerd en voltooid bij gerecidiveerde multipel-myeloompatiënten. De gegevens hebben ook betrekking op tweedelijns-patiënten (40%) en laten een verbetering zien van 78% ziektevrije duur (time to progression) ten opzichte van de controlearm met hoge dosis dexamethason, wat tot de komst van Velcade® een van de behandel mogelijkheden was.

#### Referenties:

1. Adams J, Palombella V, Elliott P. Proteasome inhibition: a new strategy in cancer treatment. *Invest New Drugs* 2000;18:109.
2. Neefjes J, et al. Nobelprijs Scheikunde 2004 voor de ontdekking van ubiquitine-gemedieerde eiwitafbraak. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2579-82.
3. Richardson PG, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma (SUMMIT). *N Engl J Med* 2003; 348(26):2609.
4. Jagannath S, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127,165-72.
5. Richardson PG, et al. ASH 2004; Blood # 336.5.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5



## Vesicare®: een nieuwe generatie muscarine recep- torantagonist

Vesicare® (solifenacine succinaat; 5 en 10 mg) is een nieuwe, competitieve, specifieke muscarine receptorantagonist geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en urgency die kunnen optreden bij patiënten met een overactieve blaas (OAB).<sup>1</sup>

Naast stress-incontinentie is OAB één van de meest voorkomende oorzaken van urine-incontinentie. Tegelijkertijd is incontinentie geen voorwaarde voor de diagnose OAB. Het is zelfs zo dat 45% van de vrouwen en 84% van de mannen met OAB geen incontinentie heeft.

Het is van belang onderscheid te maken tussen urge-incontinentie en stressincontinentie. Meestal heeft een patiënt met een verhoogde mictiefrequentie en verhoogde aandrang vlak voor het urineverlies, urge-incontinentie.

Solifenacine vertoont een grotere selectiviteit voor de urineblaas dan voor de speekselklieren in vergelijking met andere muscarine receptorantagonisten als tolterodine, oxybutynine en darifenacine.<sup>2</sup>

In klinisch onderzoek met 3.788 patiënten verbeterde solifenacine alle symptomen van OAB, zoals urgency, incontinentie, frequente mictie en nycturie in vergelijking met placebo.<sup>3,4,5</sup> Zelfs de helft van de patiënten die vóór de behandeling last van incontinentie hadden, werden droog.<sup>1,2,3</sup> Ook blijkt dat mensen die solifenacine gebruiken na twaalf weken behandeling:

- per dag drie à vier urgency-episoden minder hebben dan vóór de behandeling – dit is een afname met 54%;<sup>1,3,4,5</sup>
- per dag twee à drie keer minder vaak hun blaas hoeven te ledigen;<sup>1,3,4,5</sup>
- minder vaak ongewild urine verliezen;<sup>1,3,4,5</sup>
- meer urine per keer uitplassen;<sup>1,3,4,5</sup>
- minder vaak 's nachts hoeven op te staan om te plassen;<sup>1</sup>
- zich beter voelen en meer uit hun dagelijks leven kunnen halen.<sup>6</sup>

Deze verbeteringen bleken blijvend te zijn en namen nog toe als de patiënten de behandelingsperiode verlengden tot twaalf maanden.<sup>7</sup>

Vesicare® wordt goed verdragen en de behandeling hoeft maar zelden te worden stopgezet vanwege bijwerkingen (< 5%) als een droge mond, constipatie of wazig zien.<sup>1,3,4,5</sup> Acht op de tien mensen die solifena-

cine gebruikten, gaan minstens een jaar door met de behandeling.<sup>7</sup>

In een vergelijkende studie met tolterodine 4 mg SR, waren solifenacine 5 en 10 mg in een flexibele dosering superieur in het verminderen van de urgency, urge-incontinentie, luiergebruik en het verbeteren van het gemiddelde uitgeplaste volume per mictie. Tevens werd een groter gedeelte van de patiënten droog met solifenacine (58,7%) in vergelijking met tolterodine (48,9%).<sup>8</sup>

Met deze eigenschappen voldoet solifenacine aan de eisen voor een goede behandeling van een overactieve blaas, die nog kan worden geoptimaliseerd dankzij de flexibele dosiskeuze van 5 of 10 mg.<sup>1</sup> Vesicare® is hiermee een goed voorbeeld van gerichte drug-research resulterend in een klinische verbetering.

#### Referenties:

1. IB-tekst Vesicare® (solifenacine succinaat) laatste wijziging 13 september 2004.
2. Ohtake A et al. Eur J Pharmacol 2004;492:243-50.
3. Chapple C et al. BJU International 2004;93:71-7.
4. Chapple C et al. BJU International 2004;93:303-10.
5. Cardozo L et al. J Urol 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919-24.
6. Kelleher C et al. BJU Int 2005 Jan;95(1):81-5.
7. Haab F et al. Eur Urol 2005 Mar;47(3):376-84.
8. Data on file Yamanouchi. Submitted for publication.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 5



# Zevalin®: de eerste radio- immunotherapie geregistreerd voor folliculair B-cel NHL

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 2.100 gevallen van non-Hodgkin lymfoom (NHL) gediagnosticeerd, waarbij in Europa de incidentie met 3-4% toeneemt. Het folliculaire B-cel NHL (22% van de NHL-patiënten) kenmerkt zich door een initieel goede respons op behandeling, maar met een voortdurend recidiverend beloop en een tot nu toe niet verbeterde totale overleving.

Radioimmunotherapie is een conceptueel nieuwe behandeling, waarbij de kracht van radiotherapie gecombineerd wordt met de specificiteit van monoklonale antistoffen.

Zevalin® (ibritumomab tiuxetan) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidieven van of refractair CD20+ folliculair B-cel NHL na behandeling met rituximab.<sup>1</sup> Het bestaat uit de murine monoklonale antistof ibritumomab, net als rituximab specifiek voor CD20 (kenmerkend voor B-cellen), covalent gebonden aan de chelator tiuxetan. Tiuxetan zorgt voor een stabiele binding tussen ibritumomab en de radio-isotoop yttrium-90 na een eenvoudige labelingsprocedure. Yttrium-90 is een zuivere bèta-emitter die 90% van zijn energie afgeeft in een straal van 5 mm, nagenoeg volledig in het lichaam wordt afgebroken en een halfwaardetijd heeft van slechts 64,1 uur.<sup>1</sup> Daarom is gebruik van Zevalin® veilig voor zowel de patiënt als diens familie (geen patiëntenisolatie nodig), alsmede voor de behandelaren.

te toename in de effectiviteit van Zevalin®, met name bij grotere en slecht doorbloede tumoren. In klinische studies is aangetoond dat Zevalin® in veelvuldig voorbehandelde patiënten met een folliculair NHL een totale respons van ongeveer 80% induceert, en 74% bij rituximab-refractaire patiënten.<sup>2,3</sup> Eventuele latere behandelingen worden door Zevalin® niet nadelig beïnvloed ten aanzien van effectiviteit of bijwerkingen.<sup>4</sup>

De behandeling met Zevalin® is zeer patiëntvriendelijk:

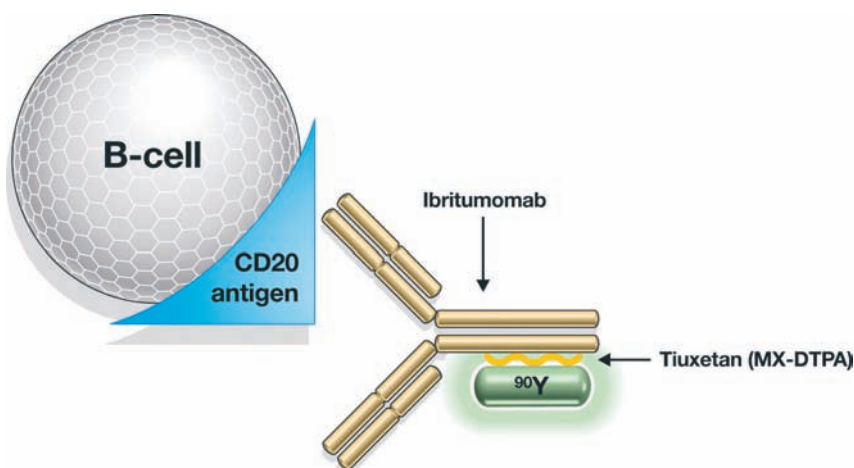
**Kortdurend:** na 2 infusies met rituximab op dag 1 en 8 (ter verbetering van de biodistributie naar de tumoren), wordt het gelabelde Zevalin® gedurende 10 minuten (1 ml/min, i.v.) toegediend op dag 8 kort na de toediening van het “koude” antilichaam.

**Bijwerkingenprofiel:** infusiegerelateerde bijwerkingen van de gehele behandeling zijn over het algemeen mild en kortdurend. De hematologische bijwerkingen zijn voorspelbaar, behandelbaar en van voorbijgaande aard.

Zevalin® biedt derhalve een zeer effectieve, waardevolle en patiëntvriendelijke bijdrage in het behandelarsenaal voor rituximab-refractaire patiënten met folliculair NHL.

#### Referenties:

1. Samenvatting van de Productkenmerken Zevalin, februari 2005.
2. Hagenbeek A. Radioimmunotherapy for NHL: experience of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in clinical practice. *Leuk Lymphoma* 2003;44(Suppl 4):S37-47.
3. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-9.
4. Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, et al. Antilymphoma treatments given subsequent to Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Clin Lymphoma* 2004 Dec;5(3):202-4.



Na intraveneuze toediening van gelabeld Zevalin®, “brengt” ibritumomab de bèta-straling naar de maligne B-cellen. Daarbij doodt de straling niet alleen de cellen waaraan het monoklonaal zich bindt, maar ook maligne cellen in de nabije omgeving. Dit zogenaamde ‘cross-fire’-effect zorgt voor een significan-