

**SPECIAL  
GALENUSPRIJS**

HET  
TIJDSCHRIFT  
VOOR  
DE  
HUISARTS

# patient care

speciale editie - mei 2006



## ■ Henk Timmerman: Farmacologische ballast



## ■ Daan Crommelin: Een brug tussen industrie en universiteit

### Kandidaten voor de Galenus Geneesmiddelenprijs 2006

- |              |                              |
|--------------|------------------------------|
| ■ Avastin®   | Roche Nederland BV           |
| ■ Kentera®   | UCB Pharma B.V.              |
| ■ Kepivance® | Amgen BV                     |
| ■ Lyrica®    | Pfizer bv                    |
| ■ Metvix®    | Galderma S.A. Nederland      |
| ■ Mimpara®   | Amgen BV                     |
| ■ Protelos®  | Servier Nederland Farma B.V. |
| ■ Xolair®    | Novartis Pharma B.V.         |
| ■ Zemplar®   | Abbott B.V.                  |



## INHOUD

### 3 Farmacologische ballast

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

### 5 Een brug tussen industrie en universiteit

Een interview met prof. dr. Daan Crommelin, wetenschappelijk directeur van TI Pharma. Het farmaceutisch topinstituut TI Pharma is een *Public Private Partnership* (PPP); overheid, universiteiten en industrie zorgen samen voor de financiering.



### De Galenusprijs 2006

### 7 Samenstelling jury Galenusprijs

### 8 Reglement Galenusprijs

### Galenus Geneesmiddelenprijs

10 Avastin®  
Switch to survival

11 Kentera®  
Eindelijk blaascontrole met een pleister

12 Kepivance®  
Het eerste middel dat beschermt tegen orale mucositis

13 Lyrica®  
Het anti-neuropathicum centraal bij neuropathische pijn

14 Metvix®-crème  
Innovatieve behandeling van basaalcelcarcinomen, actinische keratosen en morbus Bowen

15 Mimpara®  
Een doorbraak bij de behandeling van SHPT

16 Protelos®  
Een nieuwe optie voor de behandeling van osteoporose

17 Xolair®  
Een nieuwe innovatieve behandeling voor ernstig allergisch astma

18 Zemplar®  
Voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie

Colofon Galenusprijspecial

ISSN 0770 – 4224  
Speciale uitgave mei 2006

#### 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 2006

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 voortspuiten uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

Voorwoord

## Farmacologische ballast



Foto: Bart Versteeg

Prof. dr. H. Timmerman,  
juryvoorzitter Galenusprijs

Tot ongeveer in de jaren zestig van de vorige eeuw werden nieuwe potentiële geneesmiddelen vooral geïdentificeerd op basis van in vivo dierexperimenten. De introductie van de zogenoemde moleculaire farmacologie veranderde de situatie ingrijpend. Experimenten in dieren maakten plaats voor in vitro proeven, waarbij biologische activiteit aan geïsoleerde organen wordt gemeten. De bekende Nijmeegse farmacoloog Eef Ariëns heeft bij deze ontwikkeling een zeer vooraanstaande rol gespeeld.

Het boek dat hij schreef met zijn medewerkers en collega's (Molecular Pharmacology) wordt met recht als een mijlpaal in de geschiedenis van het geneesmiddelenonderzoek beschouwd. De moleculaire farmacologie leidde onder meer tot het onderscheid in subtypes van receptoren (eerst  $\alpha$ - en  $\beta$ -adrenerge

en later de H1- en H2-histaminerge, gevolgd door vele andere) en tot de introductie van het onderscheid tussen begrippen als intrinsieke activiteit en affiniteit. Ariëns c.s. hebben grote bijdragen geleverd aan de mogelijkheden tot het maken van effectieve, selectieve farmaca!

Ariëns was een gedreven wetenschapper die zich in zijn activiteiten niet beperkte tot de primaire wetenschap. Hij heeft velen gestimuleerd en zijn aanwezigheid bij lezingen leidde steevast tot intensieve discussies na afloop. Een voorzitter bij een symposium merkte op, toen er een keer geen discussie ontstond na een lezing: "Heeft Ariëns mogelijk de zaal verlaten, ik had hem toch gezien?"

### Stereo-isomeren

Er was één onderwerp waarbij Ariëns in zijn optreden op een echte profeet ging lijken, de rol van chiraliteit, de stereo-isomeren, bij de biologische activiteit van asymmetrische moleculen. Het was de grote Pasteur die al in de achttiende eeuw op dit onderscheid had gewezen, maar er was weinig rekening gehouden met de consequenties voor de werkzaamheid van geneesmiddelen. De stereo-isomeren (of d- en l-isomeren) van asymmetrische moleculen gedragen zich uitsluitend verschillend van elkaar wanneer ze zich in een asymmetrische omgeving bevinden. Water is symmetrisch en de zogenoemde d- en l-isomeren gedragen zich in een waterige oplossing volkomen gelijk. Omdat ons lichaam vooral is opgebouwd uit asymmetrische moleculen is het duidelijk dat de stereo-isomeren bij hun interactie met de asymmetrische receptormoleculen (eiwitten opgebouwd uit l-isomeren van aminozuren) en dus in farmacologische en toxicologische eigenschappen kunnen (!) verschillen.

In zijn wetenschappelijk onderzoek heeft Ariëns zich al vroeg op de betekenis van chiraliteit voor de activiteit van (potentiële) geneesmiddelen gericht, maar pas in de jaren tachtig

kreeg ook de betekenis ervan voor de farmacotherapie zijn aandacht. In veel gevallen zal bij asymmetrische moleculen slechts één van de twee stereo-isomeren bijdragen aan het therapeutische effect, terwijl het andere op zijn best 'niets' doet, maar mogelijk ongewenste neveneffecten veroorzaakt. Als het inactieve isomeer 'niets' doet, is het niet alleen onnuttig, het maakt ook een onnodige aanspraak op de beperkte metabole capaciteit van het lichaam, zo werd terecht geconstateerd.

### 50% verontreiniging

Bij de synthese van asymmetrische verbindingen ontstaan, tenzij er specifieke maatregelen worden genomen, steeds 50-50 mengsels van de twee stereo-isomeren. Omdat veel geneesmiddelen uit zulke mengsels bleken te bestaan alarmeerde Ariëns de wetenschappelijke wereld, de farmaceutische industrie, de registratieautoriteiten; hij publiceerde, haalde veel voorbeelden aan, organiseerde symposia over het onderwerp, zocht de publiciteit op vele manieren. "Tallose geneesmiddelen bevatten 50% verontreiniging" en "Weg met die onnodige ballast voor het lichaam". Niet alleen de farmaceutische industrie moest het ontgelden, ook de producenten van plantenziektebestrijdingsmiddelen kregen ervan langs: "Men gooit tonnen van onwerkzame middelen op het land, schande".

Er werd geluisterd. De autoriteiten accepteerden niet langer mengsels van d- en l-isomeren als niet was aangetoond dat beide stereo-isomeren aan het beoogde effect bijdroegen. De farmaceutische industrie ging bij de keuze van stoffen voor de verdere ontwikkeling tot geneesmiddel chiraliteit vermijden (hetgeen tot de keuze van minder actieve stoffen kon leiden) en wetenschappers lieten er goed op dat ze in hun onderzoek met het verschijnsel rekening hadden gehouden, want Ariëns was genadeloos als ze wat onoplettend waren geweest: "sophisticated nonsense" heette het dan.

Met name de farmaceutische industrie was niet altijd even blij; soms moest onderzoek dat oorspronkelijk aan een mengsel was gedaan – met één van de isomeren – worden herhaald, uiteraard tegen aanzienlijke kosten. Maar in andere gevallen profiteerde men; als kon worden aangetoond dat een activiteit die gevonden was in een asymmetrisch molecuul aan één van de isomeren kon worden toegeschreven, was er in veel gevallen – als er ten minste nog niet over die isomeren was gepubliceerd – een nieuw octrooi mogelijk. Het betreffende isomeer werd als nieuw geneesmiddel geïntroduceerd, met een nieuw octrooileven. Meestal was er inderdaad een voordeel aan het nieuwe middel verbonden, maar er zijn beslist ook een aantal zogenaamde dextro- of levo-geneesmiddelen op de markt, waarbij er van een voordeel voor de gebruiker eigenlijk geen sprake is, het voordeel was en is voor de producent.

### Natuurlijke geneesmiddelen

Aan de betekenis van het begrip isomere ballast kan een grotere betekenis worden gegeven. Elke onnodige ballast moet worden vermeden, in geneesmiddelen mogen geen componenten aanwezig zijn die niet werkelijk noodzakelijk zijn. Het is onbegrijpelijk dat registratieautoriteiten die in dezen zo alert zijn, nauwelijks geïnteresseerd lijken als het gaat om zogeheten natuurlijke geneesmiddelen, veelal kruidenmengsels of extracten van kruiden. En het is ten minste even vreemd dat sommige wetenschappers bij deze producten bereid zijn hun ogen te sluiten terwijl ze beter weten. Kruidenmengsels of -extracten zijn per definitie in chemische zin erg complex en heel vaak is de samenstelling ervan niet eens bekend.

Het is hoogst opvallend en in zekere zin verontrustend dat er in onze tijd een sterke toename is in de belangstelling voor kruiden, met name voor Chinese kruiden die dan deftig met de term TCM worden aangeduid,

*Traditional Chinese Medicines* en voor Indiase mengsels, onder de naam *Ayurveda Medicine*. Ook in ons land wordt er serieuze (sic!) aandacht aan kruiden besteed. Binnen een jaar zag ik artikelen over vooral Chinese kruiden in het Pharmaceutisch Weekblad, het Chemisch 2 Weekblad, Conceptuur, Mediator en Chemische Feitelikheden, terwijl de KNMG aandacht aan het onderwerp besteedde op een recent symposium. En in alle gevallen was er geen aandacht voor de vele verontreinigingen, die zich overigens niet eens tot natuurlijke hoeven te beperken, het lijkt wel alsof er een klok wordt teruggezet.

Mogen natuurlijke geneesmiddelen dan niet? Ja, zoiets mag wel, als er maar rekening wordt gehouden met de actuele stand van de wetenschap. Kreten als “eeuwenoude traditie” zouden eerder een waarschuwing dan een aanbeveling moeten zijn! Ariëns wist het, ballast moet worden vermeden. En bij kruiden is niet zelden onbekend of er wel een actief molecuul aanwezig is, en staat het niet zelden vast dat de gebruikte middelen schadelijke bestanddelen kunnen bevatten en vol zitten met ballast.

Er moet in dezen geen onderscheid worden gemaakt tussen oosterse middelen en kruidenproducten uit onze eigen omgeving! De vaak met mystiek omgeven Chinese en Indiase middelen stammen uit de tijd ver voor die van ‘onze’ aderlating, uit een tijd dat men niets wist van zenuwbanen, neurotransmitters, enzymen of zelfs de functie van het hart of de bloedsomloop. De Chinese – en Indische – cultuur heeft nauwelijks iets bijgedragen aan de vooruitgang van onze kennis met betrekking tot de fysiologie, de pathologie, de therapie. Als er zo af en toe een middel verschijnt dat terug is te voeren op de oude middelen, dan is de identificatie ervan aan de moderne onderzoekstechnieken te danken. Een fraai voorbeeld hiervan is de ontdekking van efedrine (19<sup>de</sup> eeuw) in een Chinese plant. Prima als bronchodilator bij

astma, maar vergeven van bijwerkingen. Via adrenaline en isoprenaline kwamen we bij het relatief veilige salbutamol: als bronchodilator werkend via hetzelfde mechanisme als efedrine, maar zonder al die neveneffecten.

### Weg met de farmacologische ballast

Er is geen enkele reden om de kruidenmiddelen anders te behandelen dan de reguliere therapieën. Waarschijnlijk is echinaforce het meest verkochte kruidenmiddel in ons land. Er zijn zeer romantische verhalen over de echinacea-variëteiten in de omloop gebracht (Vogel, ja die op bezoek was bij indianen), de informatie over de schandalige proeven in concentratiekampen door de firma dr. Madaus worden verzwegen, en er zijn zowel extracten als homeopatische verdunningen in de handel, heel vreemd steeds met dezelfde indicatie. In de Gids Homeopatische en Natuurgeneesmiddelen staan maar liefst 20 verschillende producten (dat is dus geen me-twe, maar me-twenty) en in de over deze producten gepubliceerde verhalen worden veel stoffen als belangrijk voor de werking beschreven, steeds zonder bewijs overigens. Het staat mijns inziens vast dat zulke producten vol onnodige ballast zitten, terwijl de samenstelling van de preparaten van batch tot batch zeker niet gegarandeerd dezelfde is. En over bewijs van werkzaamheid hebben we het dan nog niet eens gehad.

Weg met de farmacologische ballast, nog eens. De huidige stand van de techniek maakt het onacceptabel dat ‘anachronismen-met-risico’ blijvend in de handel worden gebracht. We hebben geen profeten nodig die ons de (oosterse) kruiden aanpraten, maar een nieuwe Ariëns, eentje die even effectief als hij met de chirale ballast deed, de kruidenballast aanpakt.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

Interview

## Een brug tussen industrie en universiteit

Excellentie in de farmaceutische wetenschappen, excellentie in onderwijs en training, veel aandacht voor priority medicines en een snelle ontwikkeling van concept naar product: de doelstellingen van het nieuwe farmaceutische topinstituut TI Pharma zijn ambitieus.

Michel van Dijk



Het is bekend: de eerste voorbeelden van nieuwe groepen geneesmiddelen kwamen uit Europa, maar in veel gevallen gingen de Amerikanen met de echte commerciële successen aan de haal en verdienen zij er nu het grote geld mee. Daarmee is in een notendop het hele verhaal verteld, stelt prof. dr. **Daan Crommelin**, wetenschappelijk directeur van TI Pharma. “Het ontbreekt niet aan kennis en ideeën in Nederland en Europa, maar het ontbreekt wel aan de vaardigheid om van concepten snel producten te maken en die op de markt te brengen.”

Dat geldt ook voor het farmaceutisch onderzoek. Het onderzoek in *life sciences* en farmaceutische wetenschappen in Nederland

is voortreffelijk, meent Crommelin. En het farmaceutisch wetenschapsveld in Nederland is al jaren goed georganiseerd. “Dat is vooral de verdienste van het FIGON, de Federatie voor Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland, waarin universiteiten, wetenschappelijke centra en farmaceutische bedrijven verenigd zijn.”

Het FIGON ondernam al eerder pogingen om een farmaceutisch topinstituut van de grond te krijgen. Vorige zomer leidde dat uiteindelijk tot resultaat, met de presentatie van een businessplan aan minister Brinkhorst van Economische Zaken. Dit voorjaar ging de Ministerraad akkoord met de voorstellen in het businessplan en stelde 130 miljoen euro

beschikbaar voor het topinstituut. “De andere 130 miljoen komt uit de markt. TI Pharma is een Public Private Partnership (PPP). Overheid, universiteiten en industrie zorgen samen voor de financiering.”

De komst van TI Pharma is overigens nog niet helemaal zeker, want de Tweede Kamer moet haar fiat nog geven. Toch heeft het instituut al een voorzichtige start gemaakt. “Vorig najaar hebben we de eerste projectronde voor onderzoeksvorstellen georganiseerd. Daaruit is een selectie gemaakt voor een bedrag van ongeveer 40 miljoen euro. Dat geld kan pas worden toegekend als de Tweede Kamer definitief akkoord is.”

### Lange horizon

TI Pharma stimuleert een deel van het traject van geneesmiddelenonderzoek, van fundamenteel onderzoek tot onderzoek naar de werking van het concept in patiënten (Proof of concept). “Het onderzoek moet precompetitief zijn, anders mag het TI Pharma het niet ondersteunen. Voor de laatste stap in het valorisatieproces – de ontwikkeling van het echte product – moeten daarom andere stimuleringsbronnen gezocht worden.”

TI Pharma wordt geen ‘brick and mortar’ gebouw, maar is eerder een virtueel netwerk dat vooral de één-op-één samenwerking tussen universiteiten en industrie stimuleert. “Die samenwerking zou veel beter kunnen. De (bio)farmaceutische industrie en universiteiten opereren te onafhankelijk van elkaar in het R&D onderzoek. Door betere samenwerking kunnen we onderzoekstrajecten verkorten en het risico verkleinen dat potentiële

## Interview

medicijnen sneuvelen in de onderzoeksfase. Dat gebeurt nu te vaak. Slechts een fractie van de medicijnen in onderzoek bereikt uiteindelijk de patiënt.”

Vergeleken met andere kennisintensieve sectoren in Nederland is de deelname van de industrie in de farmaceutische R&D laag, vervolgt Crommelin. “Universiteiten investeren veel meer geld in biomedisch onderzoek dan de industrie. In Nederland is die verhouding 60 – 40 procent, in Zweden 33 – 66 procent. Dat komt ook doordat er in Nederland te weinig entrepreneurs zijn die het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek begrijpen, maar die tevens weten hoe je commercieel opereert. Voor zulke ondernemers heb ik respect. Het is moeilijk om de taal van wetenschap én bedrijfsleven te spreken. De Verenigde Staten en Groot-Brittannië, maar ook Zweden, Denemarken en Finland zijn daar beter in dan wij. Dat zijn echt onze voorbeelden.”

Nederland heeft dus meer wetenschappelijk geschoolde ondernemers nodig. “Deels zit dat in de genen, maar je kunt het ook trainen. TI Pharma ondersteunt daarom trainingen waarin zowel entrepreneurskills als wetenschappelijke scholing wordt aangeleerd. Je leert dan wat er allemaal komt kijken bij een wetenschappelijk traject, maar ook hoe je een businessplan schrijft of onderzoek kunt financieren. Zo'n training kan zowel voor wetenschappers als ondernemers heel nuttig zijn. De kloof tussen de biochemische bètawereld en de commerciële alfa/gammawereld is groot, maar we kunnen ze dichterbij elkaar brengen.”

### Priority medicines

Zoals gezegd, TI Pharma werkt precompetitief. Innovatieve projecten kunnen alleen ingediend worden als er tenminste drie partners meedoen, die allemaal eigenaar zijn van het project. “Vijf of zes partners is trouwens nog mooier. Dan creëer je pas echt kansen voor productontwikkeling.”

De *intellectual property* (IP) is in principe eigendom van de groep. Niemand kan er in zijn eentje met het eindproduct vandoor gaan. “En een bedrijf kan ook niet een leuk idee inbrengen, dat laten uitwerken met geld van overheid of universiteiten en vervolgens met het product de markt op gaan. Dat blijft gemeenschappelijk eigendom.”

Het Topinstituut kiest vooral voor onderzoek naar *priority medicines*. Daarbij richt het zich op de vroege onderzoeksfases, tot en met de ontwikkeling van het *Proof of Concept*. “We focussen op het onderzoek naar medicijnen tegen ziekten met een hoge maatschappelijke relevantie. Auto-immuunziekten, cardiovasculaire ziekten, kanker, infecties en aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (CNS) vormen onze speerpunten. Onderzoek dat past binnen een van deze ziektegebieden krijgt voorrang. We sluiten aan bij het *Priority Medicines Project* van de *World Health Organization* (WHO).”

Industrie en academische wereld moeten elkaar dan natuurlijk wel kunnen vinden. Het is immers denkbaar dat een universiteit of farmaceutisch bedrijf een uitstekend onderzoeksvoorstel heeft, maar dat het geen partner kan vinden om het uit te voeren. “Dan kan het niet door TI Pharma ondersteund worden. Dat kan gebeuren. Er is veel kennis in Nederland, maar veel *know how* valt buiten de kernbusiness van farmaceutische bedrijven. Dat kan innovatief onderzoek afremmen, maar in de praktijk wordt er ook veel gedeald. Soms gaan farmaceutische bedrijven toch aan de slag met een goed idee, ook als dat eigenlijk niet direct past binnen hun bedrijfspolicy.”

Bovendien zijn er veel verschillen tussen grote en kleine bedrijven. “Grote farmaceutische bedrijven maken zelf keuzes en kiezen daar hun partners bij. Zij staan meer op afstand van de universiteiten. Kleine bedrijfjes, de *Small and Medium Enterprises* (SME), zijn vaak *spin-off's* van universiteiten en zijn daar intellectueel nauw mee verbonden. TI Pharma besteedt veel aandacht aan SME's, omdat ze vaak flexibeler en dynamischer zijn dan grotere bedrijven. Het zijn vaak jonge bedrijven met veel ondernemingsgeest. Ik ben blij dat niet alleen grote farmaceuten als Solvay Pharmaceuticals en Organon, maar ook veel kleinere SME's partner zijn van TI Pharma.”

### Meerwaarde

Crommelin ziet een mooie toekomst voor TI Pharma én voor het farmaceutisch onderzoek in Nederland. “Door TI Pharma zijn er over tien jaar een aantal farmaceutische bedrijven bijgekomen en zitten er innovatieve concepten in de pipeline, waaruit producten voortkomen waarmee we echt geld gaan verdienen.

En de onderzoekscultuur in Nederland is dan zo aantrekkelijk geworden dat grote farmaceutische bedrijven als Pfizer of Astra Zeneca zeggen: voor goed onderzoek moet je in Nederland zijn.”

Het bestaansrecht van TI Pharma is daarmee niet vanzelfsprekend geworden. “Je moet altijd aantonen dat je een meerwaarde hebt. Ik gun dit topinstituut, dat uniek is in Europa, van harte een lang leven, maar het moet zijn meerwaarde blijven bewijzen.”

Die meerwaarde zit vooral in kwaliteit en snelheid, denkt Crommelin. “Ik reis veel naar het Verre Oosten en daar zie ik dat we niet kunnen concurreren op salarissen, maar wel op kwaliteit en snelheid. We moeten vooral snel leren schakelen van concept naar product. Daar kunnen we onze winst halen. De voorwaarden daarvoor zijn gunstig. Nederland is klein en overzichtelijk, met een sterke internationale oriëntatie. Voor een initiatief als TI Pharma is dat een voordeel.” Zover is het allemaal nog niet, weet Crommelin. “Voorlopig is het pionierswerk, en dat past me.”

### Galenus Prijs

De Galenus Prijs is een goed initiatief, meent Crommelin. “Het entrepreneursidee komt daarin mooi tot uiting. Nederlanders zijn calvinisten, we hebben soms wat moeite met prijzen. In de Verenigde Staten doen ze dat anders. Men vindt het daar belangrijk om mensen die iets gepresteerd hebben in het centrum van de belangstelling te plaatsen. En daarmee ook het instituut waar de persoon werkt. De kwaliteit van de persoon straalt immers af op de kwaliteit van het instituut.”

### TTI's

Zeven jaar geleden riep de Nederlandse overheid de Technologische Top Instituten (TTI's) in het leven als nieuw instrument voor publiek-private samenwerking op het gebied van R&D. Met de TTI's wil de overheid de samenwerking tussen universiteiten en bedrijfsleven verbeteren. Nederland kent inmiddels vier TTI's die op dezelfde wijze gefinancierd worden als het TI Pharma. Het grootste is het Wageningen Centre for Food Sciences. De andere drie zijn het Telematica Instituut, het *Netherlands Institute for Metals Research* en het *Dutch Polymer Institute*. ■



NEDERLANDSE  
**GALENUS**  
**PRIJS**  
2 0 0 6

## 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**

Hoodfinspecteur 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



## 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 2005 en 31 december 2005 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 6

■ Avastin®	Roche Nederland BV
■ Kentera®	UCB Pharma B.V.
■ Kepivance®	Amgen BV
■ Lyrica®	Pfizer bv
■ Metvix®	Galderma S.A. Nederland
■ Mimpara®	Amgen BV
■ Protelos®	Servier Nederland Farma B.V.
■ Xolair®	Novartis Pharma B.V.
■ Zemplar®	Abbott B.V.

De uitreiking vindt plaats op woensdag 14 juni 2006 om 16.00 uur, ontvangst 15.30 uur in het Natuurhistorisch Museum Naturalis aan de Darwinweg 2 te Leiden.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6



Anti-Angiogenic. Pro-Survival.

## Avastin®: switch to survival

Avastin® (bevacizumab) markeert dankzij het unieke werkingsmechanisme een doorbraak in de behandeling van kanker. Het is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse oncologische middelen, de angiogeneseremmers.

In januari 2005 werd bevacizumab – in combinatie met chemotherapie – goedgekeurd voor de eerstelijnsbehandeling van uitgezaaide colon- of rectumkanker. De filosofie achter het middel is in wezen simpel: angiogenese (nieuwvorming van bloedvaten) speelt in diverse kankersoorten een prominente rol; remming ervan is dan ook een doelgerichte en effectieve antikankertherapie.

### Angiogene switch

Angiogenese kan bogen op een lange geschiedenis, maar het heeft meer dan twee eeuwen geduurd voordat dit resulteerde in de eerste medische toepassing: bevacizumab. Al in 1787 beschreef de Engelse arts John Hunter nieuwvorming van bloedvaten, waaraan

VEGF-antilichaam de tumorgroei bij dieren onderdrukte. De basis voor bevacizumab was gelegd.

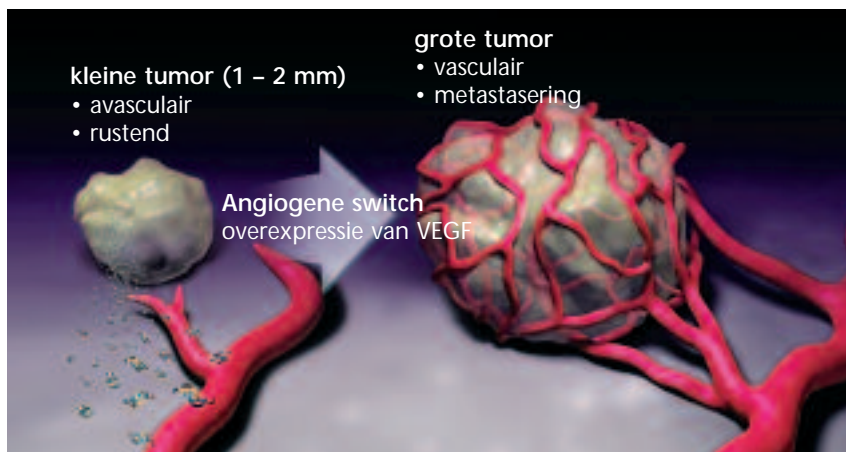
### Effectiviteit

Dat angiogeneseremming met bevacizumab inderdaad een doorbraak is in de behandeling van kanker, blijkt onder meer uit de studie van Hurwitz et al.<sup>1</sup> In deze studie werden 813 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met chemotherapie plus placebo versus dezelfde chemotherapie plus bevacizumab. De mediane overleving in de bevacizumabgroep werd met 30 procent verhoogd van 15,6 maanden naar 20,3 maanden, een levenswinst van vijf maanden. Vertaald naar overlevingsvoordeel betekent dit een verlaging van het risico van overlijden met 34 procent. De progressievrije overleving werd met 71 procent verlengd van 6,2 maanden naar 10,6 maanden, een resultaat dat in de eerstelijnsbehandeling van uitgezaaide colorectalkanker nog nooit is bereikt.

Het bijwerkingenprofiel van bevacizumab is goed. Het merendeel van de bijwerkingen is prima te behandelen, terwijl bevacizumab de chemotherapiegerelateerde bijwerkingen niet versterkt.

Omdat angiogenese ook in andere kankervormen aan de basis ligt van tumorgroei, wordt de effectiviteit van bevacizumab tevens onderzocht bij onder meer niet-kleincellig longkanker, borstkanker, pancreaskanker en niercelkanker. Tevens bestudeert men in omvangrijke trials of het middel als adjuvante therapie kan worden ingezet bij darmkanker die nog niet is uitgezaaid.

Met de introductie van Avastin, pionier in de angiogeneseremming, is de medische wereld in de behandeling van kanker een nieuw tijdperk binnengetroten.



Figuur – Angiogene switch in een tumor.

hij de naam 'angiogenese' gaf. In 1971 lanceerde dr. Folkman in het *NEJM* de gedachte dat tumoren alleen door middel van een zelf gecreëerd bloedvatennetwerk in staat zijn zich van voldoende voeding en zuurstof te voorzien. Eind jaren tachtig ontdekte dr. Ferrara dat in het angiogeneseproces een centrale rol is weggelegd voor de Vasculaire Endotheliale Groei Factor (VEGF). Als de tumor onvoldoende zuurstof en voeding krijgt, zendt zij VEGF uit, die de migratie van endotheelcellen vanuit bloedvaten stimuleert en zo aanzet tot vorming van nieuwe vaten: de zogenoemde 'angiogene switch' (figuur). Wat later toonde Ferrara aan dat een specifiek anti-

#### Referentie:

1. Hurwitz H. et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004;350(23):2335-42.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

**Kentera**®

## Kentera®: eindelijk blaascontrole met een pleister

Transdermale toediening van oxybutynine is in onafhankelijke studies bij patiënten met aandrangsincontinentie vergeleken met orale toediening van oxybutynine, met placebo, en met orale toediening van tolterodine. De conclusie uit deze studies is dat transdermaal toegedien- de oxybutynine leidt tot verbetering van de symptomen van overactieve blaas en van de levenskwaliteit van de patiënten. Het middel is even werkzaam als de andere anticholinergica, maar er zijn minder bijwerkingen.

Voor de medicamenteuze behandeling van aandrangsincontinentie zijn muscarinereceptorantagonisten de middelen van eerste keus. Deze anticholinergica blokkeren de muscarinereceptoren van de musculus detrusor, zodat de contracties afnemen.

Een belangrijk bezwaar van deze middelen is gelegen in de bijwerkingen. Muscarinereceptoren komen niet alleen voor in de blaas, maar ook in het centrale zenuwstelsel, het cardiovasculaire systeem, het oog en de speekselklieren. 'Vandaar dat anticholinergica bekende bijwerkingen hebben zoals droge mond, obstipatie, wazig zien, sufheid, verminderde zweetsecretie, tachycardie en misselijkheid met braken.'

De nieuwe transdermale toedieningsvorm van oxybutynine (OXY) leidt ertoe dat het middel na opname door de huid direct naar de muscarinereceptoren gaat, en niet eerst door de lever wordt omgezet in de actieve metaboliet N-desethyloxybutynine (N-DEO).<sup>1</sup> N-DEO bindt zich even sterk als OXY aan de receptoren in de blaas, maar sterker aan de receptoren in de speekselklieren. Vandaar dat voornamelijk N-DEO verantwoordelijk wordt geacht voor de bijwerking droge mond. Omdat bij transdermale toediening de vorming van N-DEO in eerste instantie wordt omzeild zullen ook de met de N-DEO samenhangende bijwerkingen worden vermeden, zo luidt de gedachte achter transdermale toediening van oxybutynine.

### Transdermale en orale toediening oxybutynine vergeleken

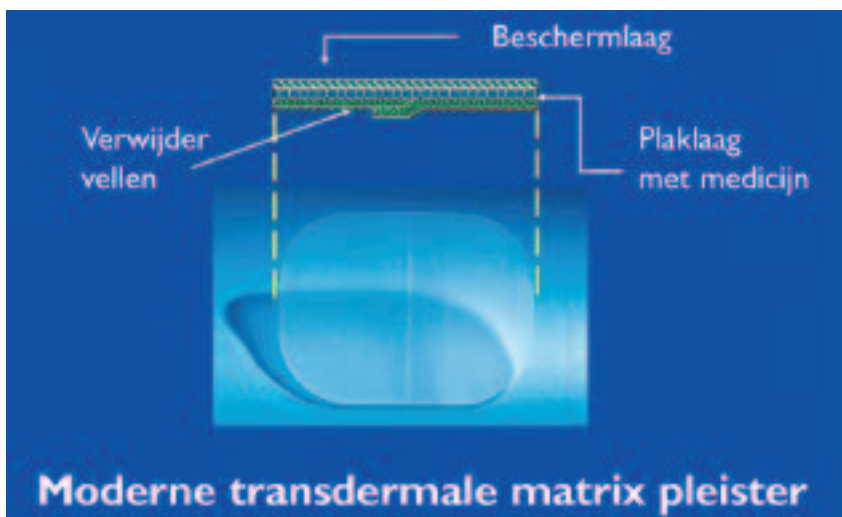
Deze veronderstelling is getoetst in een onderzoek bij 74 patiënten met aandrangs- of gemengde incontinentie, van wie bekend was dat ze goed reageerden op behandeling met oraal oxybutynine.<sup>2</sup> De deelnemers werden na een twee weken durende wash-out-periode gerandomiseerd over behandeling met oxybutynine transdermaal of oxybutynine oraal. Het onderzoek liet zien dat beide behandelingen even effectief waren tegen incontinentie en dat de transdermale behandeling inderdaad tot veel minder gerapporteerde gevallen van droge mond leidt. Ook andere bijwerkingen, zoals constipatie, slaperigheid, misselijkheid en duizeligheid werden door patiënten uit de oraal behandelde groep meer dan tweemaal zo vaak gerapporteerd als door patiënten uit de transdermaal behandelde groep.

### Minder bijwerkingen

In een vergelijkend onderzoek met tolterodine bleek dat het optreden van matige en ernstige bijwerkingen hoger was in de tolterodinegroep. In tegenstelling tot de tolterodinegroep was in de met oxybutyninepleisters behandelde groep de bijwerking droge mond niet verschillend ten opzichte van placebobehandeling.

#### Referenties:

1. Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al for the Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. J Urol 2002;168:580-6.
2. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW for the Transdermal Oxybutynin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. J Urol 2001;166:140-5.
3. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al for the Transdermal Oxybutynine Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. J Urol 2003;62(2):237-42





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

NEW  
**Kepivance**<sup>®</sup>  
(palifermin)

# Kepivance<sup>®</sup>: het eerste middel dat beschermt tegen orale mucositis

Orale mucositis is een ernstige bijwerking die vaak voorkomt bij intensieve chemotherapie en/of radiotherapie. Veelal maakt dit het eten en drinken voor oncologische patiënten tot zeer pijnlijk of zelfs onmogelijk. Tot nu toe was er geen adequate behandeling. Met de ontwikkeling van de groeifactor Kepivance is daar verandering in gekomen. Dankzij het geheel nieuwe werkingsmechanisme (stimulatie van de keratinocytanaanmaak) worden de slijmvliescellen aangezet tot groei en het slijmvlies beschermd, zodat de patiënten niet langer voor deze ernstige bijwerking hoeven te vrezen.

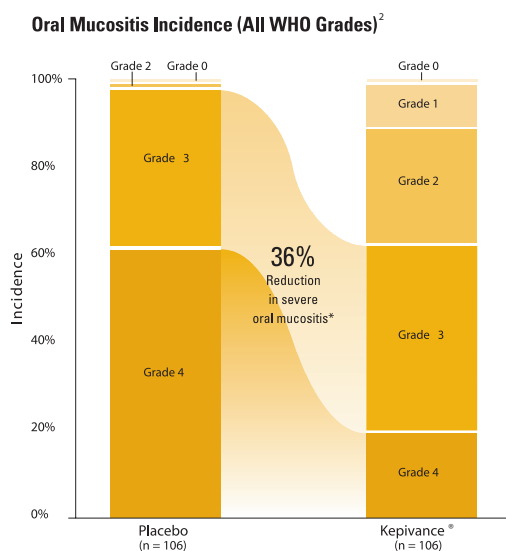
## Kepivance<sup>®</sup>

Kepivance (palifermin) is de eerste recombinant humane keratinocytegroeifactor (rHuKGF). Door het stimuleren van de groei van keratinocyten reduceert Kepivance significant de incidentie en duur van orale mucositis.<sup>1,2</sup> Dit is een ernstige, frequent voorkomende bijwerking bij patiënten met hematologische maligniteiten die intensieve chemo- of radiotherapie met autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan. Deze bijwerking is voor patiënten erg confronterend, zeker in de ernstigere gradaties (WHO graad 3 en 4). Bij ernstige orale mucositis is het eten van vast voedsel onmogelijk (graad 3) of is eten en zelfs drinken geheel niet mogelijk (graad 4), zodat de patiënt dus afhankelijk is van totale parenterale voeding. Tevens zijn deze ernstige vormen van orale mucositis uitermate pijnlijk voor de patiënt en is hij/zij meestal aangewezen op sterke analgetica zoals opiaten. Al met al zijn patiënten met ernstige orale mucositis zeer beperkt in hun dagelijks functioneren en zijn normale zaken als slikken en praten al een wezenlijk probleem. Bovendien zijn ze vatbaarder voor het ontwikkelen van complicaties waaronder infecties.

## Orale mucositis en behandeling

Tot nu toe stonden de behandelende artsen met lege handen. In de toonaangevende MASCC-richtlijnen (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*)<sup>3</sup> wordt geconcludeerd dat er geen effectieve, praktische interventies bestaan voor de behandeling van orale mucositis. Amgen brengt daar nu met Kepivance verandering in. Kepivance reduceert de incidentie van ernstige orale mucositis (graad 4) van 62% naar 20%, waarbij de mediane duur van negen naar drie dagen werd verkort. Hierdoor wordt ook het aantal opnamedagen teruggebracht. Ook andere voordelen zijn voor de patiënt heel duidelijk waar-

neembaar: het eten, drinken, slikken, praten en slapen alsook het algeheel functioneren in de dagelijkse activiteiten verbeteren significant.



Adapted from Kepivance<sup>®</sup> prescribing information.

\* $P < 0.001$ . Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (N = 212) in which patients with hematologic malignancies who were undergoing HSCT after myelotoxic therapy received either Kepivance<sup>®</sup> or placebo.<sup>2</sup>

## Conclusie

Kepivance is het eerste middel in een nieuwe klasse waarmee de incidentie en duur van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten adequaat kan worden gereduceerd. Met Kepivance krijgt de zo gevreesde orale mucositis bij chemotherapie minder kans.

## Referenties:

1. IB-tekst Kepivance, oktober 2005.
2. Spielberger R, et al. N Engl J Med 2004;351:2590-8.
3. Rubenstein EB et al. Cancer 2004;100(9 Suppl.):2026-46.

**AMGEN**<sup>®</sup>

GALENUSPRIJS SPECIAL/MEI 2006



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

**LYRICA**<sup>TM</sup>  
PREGABALINE

# Lyrica®: het anti-neuropathicum centraal bij neuropathische pijn

Lyrica® (pregabaline), ontwikkeld door Pfizer, is het enige geregistreerde medicijn voor de behandeling van perifere neuropathische pijn. Neuropathische pijn is pijn die geïnitieerd wordt door primaire beschadiging of disfunctie van het zenuwstelsel. Hierdoor ontstaan pijnklachten die een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. Perifere neuropathische pijn komt voor bij onder meer patiënten met diabetes, kanker en gordelroos.

## Perifere neuropathische pijn

Neuropathische pijn ontstaat als gevolg van schade of disfunctie van het zenuwstelsel. Door deze beschadigingen ontstaat er een verandering aan het zenuwstelsel. Hierdoor ontstaan pijnklachten die een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. Perifere neuropathische pijnklachten zoals pijnpatienten deze beschrijven zijn bijvoorbeeld:

- ondraaglijke pijn;
- pijn bij warmte of kou, bijvoorbeeld bij het douchen;
- 'slapend' gevoel of overgevoeligheid in arm of been;
- gevoel van koude voeten en benen (terwijl de temperatuur normaal is).

## Lyrica

Lyrica is een nieuw anti-neuropathicum en geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen. Pregabaline, de werkzame stof in Lyrica, kalmeert overactieve neuronnen door binding aan het alfa-2-delta-eiwit van spanningsafhankelijke calciumkanalen in het centrale zenuwstelsel, waardoor (3H-)gabapentine in sterke mate wordt verdrongen. De behandeling met pregabaline dient gestart te worden met een dosering van 150 mg per dag (tweemaal daags 75 mg). De bijwerkingen,

onder meer duizeligheid en slaperigheid, zijn meestal mild tot matig van intensiteit,<sup>6</sup> dosisgerelateerd en van voorbijgaande aard.<sup>7</sup>

De toegevoegde waarde van Lyrica voor patiënten met perifere neuropathische pijn is:

- effectiviteit: snelle en aanhoudende pijnreductie;<sup>1-4,5</sup>
- tolerantie en veiligheid: de bijwerkingen zijn mild tot matig, dosisgerelateerd en van voorbijgaande aard;<sup>1-4,6</sup>
- eenvoudig in gebruik: geen klinisch relevante interacties en tweemaal daagse dosering.<sup>6</sup>

## Conclusie

Tot op heden is er geen gouden standaard voor de behandeling van perifere neuropathische pijn. Lyrica, het enige geregistreerde medicijn voor de behandeling van deze aandoening, biedt duidelijk meerwaarde ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingsmogelijkheden. Daarom mag Lyrica gezien worden als het anti-neuropathicum, centraal bij de behandeling van neuropathische pijn.

## Referenties:

1. Van Seventer R, et al. Current Medical Research and Opinion 2006;22:375-84.
2. Dworkin RH, et al. Neurology 2003;60:1274-83.
3. Sabatowski R, et al. Pain 2004;109:26-35.
4. Rosenstock J, et al. Pain 2004;110:628-38.
5. Gordon A. Irving. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. Neurology 2005;64(suppl 3):S21-S27.
6. SPC Lyrica; samenvatting van de productkenmerken.
7. Freynhagen R, et al. Pain 2005;115:254-63.

Perifere Neuropathische Pijn  
Het ondraaglijke

kalmeren



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

*Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)* wordt een steeds groter medisch probleem in Nederland.

De incidentie van basaalcelcarcinomen (BCC), veruit het meest voorkomende type huidkanker, is tussen 1977 en 1997 met respectievelijk 60% (man) en 125% (vrouw) gestegen. Naar schatting kost de behandeling van NMSC circa 30% van de tijd van de dermatoloog en dit zal in de komende 5 tot 10 jaar oplopen tot circa 50%.

**metvix**<sup>®</sup>  
methyl aminolevulinate

Precisely Directed Treatment

### Metvix (methylaminolevulinaat 160 mg/g-crème)

Metvix<sup>®</sup> fotodynamische therapie (PDT) is een nieuwe behandeling van basaalcelcarcinomen (BCC), actinische keratosen (AK) en morbus Bowen. Lokale applicatie van Metvix-crème resulteert in een selectieve opname van methylaminolevulinaat (MAL) in (pre)maligne cellen. Hierbij wordt MAL opgenomen in de haemcyclus, waar een overmaat aan fotoactieve porfyrienes (PAP) wordt gevormd. Na belichting met zichtbaar rood licht treedt een fotodynamische reactie op waarbij zuurstofradicalen ontstaan, die de (pre)maligne cellen selectief vernietigen.

### Werkingsmechanisme

In de haemcyclus is de vorming van aminolevulinazuur (ALA) uit glycine en succinyl-coenzym A door het intramitochondriale enzym ALA-synthase (ALA-S) de eerste stap. Door de lage enzym-substraatbinding en de grote negatieve feedback door intracellulair haem, is ALA-S hierbij de limiterende stap.

De lokaal aangebrachte Metvix penetreert de huid en omzeilt de proceslimiterende ALA-S gemedieerde conversie tot ALA en wordt zo snel getransformeerd tot PAP. Hierdoor ontstaat een grote overmaat aan PAP, die niet tot haem verwerkt kunnen worden door het enzym ferrochelatase.

Belichting met rood licht zorgt voor een fotodynamische reactie van PAP met zuurstof, dat leidt tot de vorming van zuurstofradicalen. Deze radicalen zorgen in en rondom de mitochondria voor cellulaire schade, wat leidt tot selectieve celdood van (pre)maligne cellen.

## Metvix<sup>®</sup>-crème: innovatieve behandeling van basaalcelcarcinomen, actinische keratosen en morbus Bowen



Actinische keratose aan het oor, vóór en na 3 maanden behandeling met Metvix-PDT.

### Voordelen

Enkele belangrijke kenmerken van Metvix-PDT zijn:

- hoge effectiviteit bij behandeling van BCC, AK en morbus Bowen;
- uitstekend cosmetisch resultaat;
- het non-invasieve karakter;
- volledige therapietrouw door intramurale behandeling;
- herhalingsbehandelingen zijn mogelijk, ook bij recidieven van andere behandelingen zoals cryotherapie of excisie.

### Conclusie

Metvix-PDT is inmiddels een belangrijke, nieuwe aanwinst voor de behandeling van BCC (nodulair en superficiael), AK en morbus Bowen. Kenmerkend voor Metvix-PDT is de combinatie van een hoge effectiviteit met een uitstekend cosmetisch resultaat.

In Nederland werkt, 1 jaar na introductie, circa 40% van de ziekenhuizen met Metvix-PDT.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

Mimpara®  
cinacalcet

## Mimpara®: een doorbraak bij de behandeling van SHPT

Dialysepatiënten hebben een zeer slechte prognose; minder dan 50% van deze patiënten leeft langer dan vijf jaar en de helft van deze patiënten overlijdt aan cardiovasculaire complicaties.<sup>1,2</sup> Meer dan 75% van de patiënten die dialyse ondergaan lijdt aan SHPT: secundaire hyperparathyroidie.<sup>3,4</sup>

### SHPT en behandeling

SHPT is een uiterst moeilijk te beheersen complicatie van chronische nierinsufficiëntie; SHPT kan leiden tot onder meer botbreuken, calcificaties van bloedvaten en weke delen, cardiovasculaire complicaties en verhoogde mortaliteit. De behandeling van SHPT is er op gericht de vier waarden van parame- ters (bijschildklierhormoon, fosfaat, calcium en calcium-fosfaatproduct) binnen de door de nefrologie experts bepaalde (NKF-K/DOQI™) streefwaarden te houden met als doel de eerder genoemde complicaties te verminderen. Met traditionele behandelingen lukt het vrijwel niet om de 4 streefwaarden ook daadwerkelijk te bereiken, laat staan te behouden.<sup>5,6</sup>

### Mimpara

Met Mimpara® is er een fundamentele uitbreiding van therapeutische mogelijkheden bij het behandelen van SHPT. Mimpara is een nieuw innovatief geneesmiddel in een nieuwe klasse (calcimimetica) met een uniek werkingsmechanisme. Mimpara maakt de calciumgevoelige receptor in de bijschildklier gevoeliger voor calcium, met als gevolg een snelle en krachtige daling van het bijschildklierhormoon, terwijl tegelijkertijd de overige 3 parameters ook verlaagd worden.<sup>6,7,8</sup> Tevens kan met Mimpara de progressie van SHPT gestopt worden en geeft het een reductie van klinische complicaties ten gevolge van SHPT.<sup>9,10</sup>

### Conclusie

Mimpara is een volledig nieuwe behandelwijze, waarmee een concrete stap voorwaarts wordt gezet bij de behandeling van SHPT bij patiënten met ernstig nierfalen, die dialyse ondergaan.

#### Referenties:

1. European Dialysis and Transplantation Association/ European Renal Association (EDTA-ERA). Registry Annual Report 2001. <http://www.era-edta.org/erafset.htm>.
2. Locatelli F, Bommer J, London GM et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:459-68.
3. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:862-5.
4. Owda A, Elhwairis H, Narra S et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren Fail* 2003;25:595-602.
5. Kim J et al. Achievement of Proposed NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease guidelines: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:269A-270A. Abstract F-PO942.
6. Moe SM et al. Achieving NKF-KDOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
7. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
8. SmPC Mimpara, februari 2006.
9. Collhont M et al. Cinacalcet attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67:467-76.
10. Cunningham J et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.



AMGEN®



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

Strontiumrelaat (Protelos®) is een nieuw uniek geneesmiddel voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Uniek omdat het zowel de botaanmaak bevordert als de botafbraak remt. Deze unieke dubbele werking is ook klinisch bevestigd.<sup>1</sup> Dit leidt tot een nieuwe balans in het botmetabolisme ten gunste van de botaanmaak. Hierbij wordt nieuw stevig bot aangeemaakt, met behoud van de mineralisatiegraad van het bot.<sup>2,3</sup> Protelos is daarmee de eerste van een nieuwe generatie anti-osteoporose-geneesmiddelen. Protelos is geregistreerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose ter vermindering van het risico van zowel wervel- als heupfracturen.<sup>4</sup>



**PROTELOS**  
Strontiumrelaat 2g

## Protelos®: een nieuwe optie voor de behandeling van osteoporose

Osteoporose is een chronische aandoening van het skelet die wordt gekarakteriseerd door een lage botmassa en een verlies van de botstructuur met als gevolg een grotere kans op fracturen. Er zijn 800.000 patiënten met osteoporose in Nederland (bron [www.osteoporosestichting.nl](http://www.osteoporosestichting.nl)), waarvan 80% vrouwen. Per jaar zijn er ongeveer 80.000 osteoporotische fracturen. De totale mortaliteit in het eerste jaar na een heupfractuur bedraagt circa 25%. Volgens de Nederlandse richtlijnen is het doel van een osteo-



Gezond bot

porosebehandeling om niet alleen wervelfracturen maar zeker ook perifere en heupfracturen te voorkomen.

In twee studies gedurende 5 jaar heeft Protelos een reductie van het risico van alle type fracturen (zowel wervel- als perifere, inclusief heup-) laten zien.<sup>1,5</sup> De fractuurreductie met Protelos treedt snel in vanaf het eerste jaar en blijft tot en met vijf jaar; dit maakt Protelos het enige anti-osteoporosemiddel dat een fractuurreductie heeft aangetoond op zowel wervel- als perifeer niveau gedurende 5 jaar behandeling.<sup>6</sup> Protelos vermindert het risico van fracturen ongeacht de ernst van de aandoening, namelijk bij patiënten met of zonder voorafgaande fracturen.<sup>1,5</sup> Het vermindert het risico van fracturen ongeacht de leeftijd van de patiënten en ook bij patiënten van 80 jaar en ouder op wervel- en perifeer niveau.<sup>7</sup> Na de

behandeling met Protelos waren er 29% meer patiënten zonder rugpijn.<sup>8</sup> Protelos heeft een gunstig effect op de kwaliteit van leven zoals erkend in de 1B-tekst. Het heeft geen contra-indicatie, behalve bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.<sup>4</sup> De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid en diarree die meestal voorkwamen aan het begin van de behandeling. De aanbevolen dagelijkse dosis is een sachet van 2 g éénmaal daags oraal.



Osteoporotisch bot

Concluderend is Protelos een nieuw effectief geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose.

Protelos is door Servier ontwikkeld en is inmiddels geregistreerd in 52 landen. Sinds 1 augustus 2005 is Protelos verkrijgbaar voor alle Nederlandse artsen (huisartsen en specialisten) en wordt volledig vergoed door het GVS.

#### Referenties:

1. Meunier PJ et al. NEJM 2004.
2. Amman P. et al. JBMR 2004.
3. Boivin G et al. Osteoporosis Int. 2006.
4. 1B tekst.
5. Reginster JY et al. J Clin Endo Metab 2005.
6. Reginster JY et al. Osteoporosis Int 2006.
7. Seeman E et al. Osteoporosis Int 2006.
8. Marquis P et al. Osteoporosis Int 2005.





NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

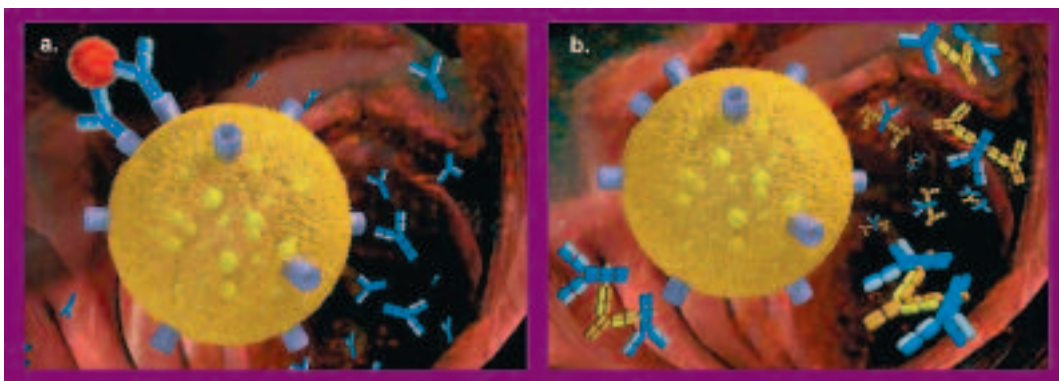


## Xolair®: een nieuwe innovatieve behandeling voor ernstig allergisch astma

Bij patiënten met ernstig allergisch astma is doorgaans sprake van een (sterk) verhoogde concentratie van vrij immuunglobuline-E (IgE) in de circulatie.<sup>1</sup> Dit IgE kan zich binden aan receptoren die voorkomen op onder meer mestcellen en basofiele granulocyten. Indien voldoende gebonden IgE-moleculen paarsgewijs onderling verbonden worden door een allergeen (*cross-linking*, zie figuur a), gaat de cel over tot degranulatie met vrijgifte van een scala aan inflammatoire mediators die uiteindelijk de kenmerkende astmasymptomatologie veroorzaken. Dit proces wordt aangeduid als de 'allergische cascade'.<sup>2,3</sup>

Bij een beperkt deel van de patiënten zijn de symptomen ondanks maximale farmacotherapeutische inspanningen (waaronder hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ -agonisten) niet adequaat onder controle te brengen.<sup>4</sup> Onder deze

Xolair is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met ernstig persisterend allergisch astma. Xolair wordt toegediend middels subcutane injecties, met een frequentie van eens in de twee of vier weken. De dosering en toedienings-



**Figuur** - Figuur A toont schematisch de aan receptoren gebonden IgE-moleculen aan het oppervlak van een mestcel en de verbinding door een allergeen (*cross-linking*). Figuur B toont de uit IgE en omalizumab gevormde complexen, die binding van IgE aan de receptoren onmogelijk maken.

patiëntengroep worden relatief frequent exacerbaties,<sup>5</sup> hospitalisaties en andere spoedconsulten<sup>6</sup> waargenomen en is sprake van een substantiële afname van de kwaliteit van leven.<sup>7</sup> Bij bovengenoemde patiënten kan Xolair® (omalizumab) worden toegevoegd aan de behandeling.<sup>8</sup>

Xolair is het eerste gehumaniseerde monoklonale antilichaam dat zich actief bindt aan het circulerende vrije IgE, onder vorming van complexen. Hierdoor wordt voorkomen dat IgE zich nog kan binden aan de receptoren op de mestcellen (zie figuur b). Zo wordt voorkomen dat de allergische cascade in gang gezet wordt.<sup>2</sup> Dit resulteert in een betere controle van het ziektebeeld.<sup>9,10,11</sup>

Ruim 5.000 patiënten hebben deelgenomen aan klinische studies met Xolair.<sup>12</sup> Diverse studies hebben aangetoond dat het toevoegen van Xolair aan de bestaande behandeling resulteert in een significante reductie van het aantal exacerbaties en het aantal spoedconsulten. Tevens leidt deze behandeling tot een verbeterde symptoomcontrole, een betere longfunctie en tot een significante verhoging van de astma gerelateerde kwaliteit van leven.<sup>7-11</sup>

frequentie worden bepaald door de concentratie van het totale serum-IgE en het lichaamsgewicht. De IgE-concentratie dient bij het bepalen van de dosering te liggen binnen een range van 30 tot 700 IE/ml.<sup>8</sup>

#### Referenties:

1. Burrows B, et al. N Engl J Med 1989;320:271-7.
2. Storms W. Am J Respir Med 2002;1(5):361-8.
3. MacGlashan DW, et al. J Immunol 1997;158(3):1438-45.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>
5. Bateman ED, et al. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
6. Dolan CM, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:32-9.
7. Finn A, et al. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2):278-84.
8. IB1-tekst Xolair 25 oktober 2005.
9. Humbert M, et al. Allergy 2005;60(3):309-16.
10. Ayres JG, et al. Allergy 2004;59(7):701-8.
11. Bousquet J, et al. Allergy 2005;60(3):302-8.
12. Deniz YM, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29(1):31-48.



NEDERLANDSE  
GALENUS  
PRIJS  
2 0 0 6

# ZEMPLAR®

Paricalcitol Injection

## Zemplar®: voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie

In september 2005 heeft Abbott een nieuwe vitamine-D-analoog geïntroduceerd op de Nederlandse markt: Zemplar IV, (paricalcitol). Zemplar is geregistreerd ter preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie, een aandoening die veel voorkomt bij patiënten met nierfunctieverlies.

Vitamine D wordt via voeding en zonlicht door het lichaam opgenomen in een inactieve vorm, en wordt door de nier geactiveerd tot het actieve hormoon 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol). Patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) ontwikkelen in de loop van hun ziekte een tekort aan actief vitamine D. Vitamine D heeft verschillende functies in het lichaam, waaronder regulatie van calcium- en fosfaatmobilisatie uit botten en darmen. Daarnaast reguleert actief vitamine D de expressie van verschillende eiwitten, waaronder remming van parathyroïdhormoon en renine.

Bij patiënten met CNI draagt een tekort aan vitamine D, in combinatie met een verlaagde calciumreabsorptie door de nier, bij aan een te hoge productie van parathyroïdhormoon (secundaire hyperparathyroidie). Een verhoogde productie van parathyroïdhormoon is geassocieerd met hyperplasie van de bijnier en een disbalans in botaanmaak en -afbraak.

De oudere actieve vitamine-D-analogen, zoals calcitriol en alfacalcidol, worden veelvuldig ingezet om een tekort aan actief vitamine D te behandelen. Het gebruik van deze analogen is echter geassocieerd met de ontwikkeling van te hoge calcium- en fosfaatpiegels. Met name het laatste is gecorreleerd met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een door vitamine-D-geïnduceerde stijging in serumcalcium en -fosfaat is daarmee de belangrijkste reden om te stoppen met vitamine-D-behandeling. Dit betekent dat veel patiënten met CNI geen actief vitamine D ontvangen en een tekort aan dit hormoon ontwikkelen, waardoor de expressie van eiwitten als parathyroïdhormoon en renine is verstoord.

Zemplar is een analoog van calcitriol, en onderscheidt zich van andere vitamine-D-analogen door zijn selectieve werking op de bijnier. Hiermee wordt een significante daling van parathyroïdhormoon gerealiseerd, zonder dat dit leidt tot een verhoging van calcium- en fosfaatpiegels. Met Zemplar kunnen patiënten met CNI langdurig worden behandeld voor een tekort aan vitamine D. Daarnaast bleek uit onderzoek in grote patiëntenpopulaties van Teng et al.<sup>1</sup> dat Zemplar is geassocieerd met een significante mortaliteitsreductie. Deze bevindingen werden bevestigd in recent gepresenteerde onderzoeken tijdens het wereldcongres van de *American Society of Nephrology* in 2005.<sup>2</sup> Met deze nieuwe ontwikkeling op het gebied van vitamine-D-suppletie kan een tekort aan actief vitamine D in patiënten met CNI worden aangevuld zonder dat de calcium- en fosfaatpiegels stijgen tot onacceptabele waarden. Dit maakt het mogelijk om ook in deze patiëntengroep de met vitamine-D-geassocieerde lichaamsfuncties, waaronder de aanmaak van parathyroïdhormoon, te normaliseren.

Referenties:

1. Teng NEJM 2003
2. (DOPPS, Kalantar)

