

prof. dr. Marjolein Drent
longarts, hoofd ild care team,
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

prof. dr. Aalt Bast
toxicoloog/farmacoloog, Univer-
siteit Maastricht, lid ild care team
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

dr. Hans-peter Bootsma
ziekenhuisapotheker, lid ild care
team, Ziekenhuis Gelderse Vallei,
Ede

DENK VANUIT HET WERKINGSMECHANISME VAN HET GENEESMIDDEL

‘Oude’ medicijnen kans voor zeldzame ziektes



Soms komen er vele jaren na de introductie nieuwe indicaties in beeld voor reeds bestaande medicijnen. Dat kan, zeker voor zeldzame aandoeningen, een uitkomst zijn. Longarts Marjolein Drent en collega's laten zien hoe.

De behandeling van zeldzame aandoeningen is lastig. Oorzaken zijn veelal onbekend. Bovendien ontbreken goede gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies, omdat daarvoor nooit voldoende aantallen kunnen worden verzameld. Artsen en zorgverzekeraars streven naar evidencebased behandelingen. Dus schrijven voor en vergoeden respectievelijk pas als die studies er wél zijn en het geneesmiddel bovendien is geregistreerd voor een specifieke aandoening. Daarom kan het gebruik van reeds bestaande geneesmiddelen voor nieuwe indicaties aantrekkelijk zijn. De eerste zes tot negen jaar onderzoek (*drug development*) hoeven immers niet meer te worden gedaan. De nieuwe toepassing kan direct preklinisch en klinisch getest worden. Om een idee te geven: door de Food and

Enkele voorbeelden van alternatieve toepassingen van geneesmiddelen

geneesmiddel	eerste indicatie	werkingsmechanisme	nieuwe toepassingen
acetylsalicylzuur	pijnbestrijding	prostaglandinesyntheseremming	remming trombocytenuitstrooming
indometacine	pijnbestrijding	prostaglandinesyntheseremming	sluiten ductus botalli direct na geboorte
propranolol	angina pectoris, hypertensie	β-blokker	infantiele hemangiomen
sildenafil	erectiestoornissen	fosfodi-esteraseremming	pulmonale arteriële hypertensie
thalidomide	slaapmiddel	sederend immunosuppressief immunomodulerend anti-inflammatoir angiogeneseremmend	multipel myeloom erythema nodosum leprosum cachexie graft-versus-hostreacties sarcoïdose

Drug Administration (FDA) wordt 30 procent van de nieuwe goedgekeurde geneesmiddelen en vaccins ingenomen door nieuwe indicaties voor bestaande geneesmiddelen. Repositioneringsstudies hebben methodes aangeleverd voor de identificatie van nieuwe mogelijkheden en nieuwe indicaties voor oude, reeds bestaande geneesmiddelen.¹ Om dergelijke studies succesvol te kunnen doen is het allereerst belangrijk te weten welke pathofysiologische mechanismen een rol spelen bij een bepaalde aandoening.^{1,2} Als dat duidelijk is, is het mogelijk om met de kennis opgedaan bij andere minder zeldzame aandoeningen met een vergelijkbaar pathofysiologisch proces een geneesmiddel te zoeken. Het gaat hier om een zogenaamde ‘*orphan therapeutic indication*’ (gewoon geneesmiddel voor een zeldzame indicatie).

Enkele voorbeelden van nieuwe toepassingen van oude geneesmiddelen zijn weergegeven in de tabel. Maar voor zeldzame aandoeningen gebeurt dit nog nauwelijks, mede omdat het meestal niet wordt vergoed.

Casus: histiocytose-X

Aan de hand van een paar voorbeelden willen we pleiten voor een andere beoordeling van geneesmiddelen als het om een zeldzame aandoening gaat. Als eerste voorbeeld presenteren we de casus van een 45-jarige vrouw, die met ernstige

Acetylsalicylzuur begon aan een indrukwekkende come-back

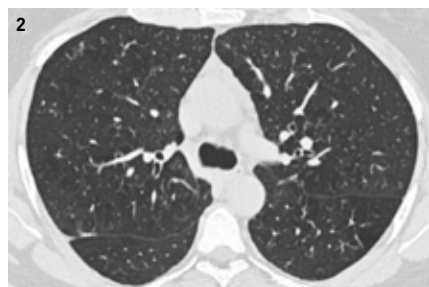
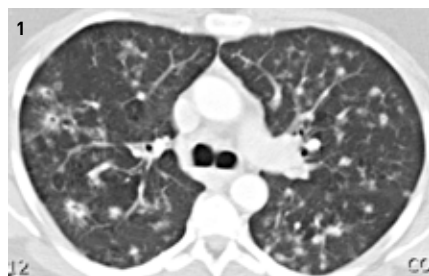
dyspneu bij de huisarts kwam en naar de longarts werd verwezen. Daar bleek sprake te zijn van uitgebreide diffuse interstitiële afwijkingen, een groot diffusieprobleem. Een longbiopt wees uit dat het om de zeer zeldzame aandoening

histiocytose-X ging. Deze aandoening is geassocieerd met roken.^{3,4} Stoppen met roken is erg belangrijk; daardoor verbetert het klinisch beeld in vele gevallen enorm. Er zijn echter ook patiënten bij wie dat niet opgaat, zoals bij deze vrouw.⁵ In sommige gevallen kan een longtransplantatie de enige uitkomst zijn. Helaas is dat maar voor weinigen weggelegd, mede vanwege het grote tekort aan donoren. De patiënte werd door haar behandelend longarts naar het ild care team van Ziekenhuis Gelderse Vallei verwezen met het verzoek een therapieadvies op maat te geven.

Pathofysiologie

Oxidatieve stress speelt een belangrijke rol in het pathofysiologisch proces van histiocytose-X.^{3,4} Bij COPD, meestal veroorzaakt of op zijn minst verergerd door roken, spelen anti-TNF-alfa en oxidatieve stress een grote rol. Onlangs is de waarde van roflumilast – een zogeheten phosphodiesterase-4-remmer (PDE4-remmer) – aangetoond bij de behandeling van COPD.^{6,7} Het enzym PDE4 is aanwezig in humane ontstekingscellen,

in het bijzonder macrofagen, eosinofielen en neutrofielen, die van belang zijn bij de pathogenese van COPD. Deze cellen spelen ook een rol in de pathogenese van histiocytose-X.² Denkend vanuit dit mechanisme is toen op proef gestart met orale toediening van roflumilast 500 microgram per dag. Na twee maanden was er duidelijk sprake van een klinische verbetering: de vrouw had minder last van dyspneu en hoesten; ook de foto zag er beter uit. Ondanks de lage kosten, ongeveer 50 euro per maand, kon zij het helaas zelf niet betalen en is toen noodgedwongen met de therapie gestopt. Daar kwamen wij pas bij de volgende controle, twee maanden later, achter. Toen was ze weer behoorlijk achteruitge-



1
CT van de thorax met uitgebreide cysteuze en interstitiële afwijkingen;

2
op deze HRCT, gemaakt een halfjaar na het starten van roflumilast, zijn de longafwijkingen vrijwel geheel verdwenen.

gaan. Aangezien we dit onethisch vonden hebben we besloten een aanvraag bij de zorgverzekeraar te doen voor vergoeding en in afwachting daarvan het middel te leveren. De betreffende zorgverzekeraar heeft op grond van de argumenten en onderbouwing met literatuur besloten om het geneesmiddel in dit geval te vergoeden. Inmiddels zet het herstel zich voort. De vrouw voelt zich klinisch beter. De longfunctie is verbeterd, evenals de foto (zie *figuur 1*). De afwijkingen op de HRCT zijn nagenoeg verdwenen.

Ook groter publiek

Thalidomide is in combinatie met mel-falan en prednisolon geregistreerd als eerstelijnsbehandeling bij patiënten van 65 jaar en ouder met multipel myeloom (ziekte van Kahler). Ook wordt het gebruikt bij sommige refractaire huidmanifestaties van sarcoïdose. Maar dat recycling van oude geneesmiddelen ook voor een groter publiek gevolgen kan hebben bewijst acetylsalicylzuur. In 1899 werd acetylsalicylzuur door de firma Bayer op de markt gebracht met als merknaam Aspirine. Aanvankelijk werd het vooral voorgeschreven bij patiënten met koorts en pijn. Na 1960 leek het geneesmiddel in onbruik te raken door de bijwerkingen: maagbloedingen en nier-aandoeningen. Het goedkopere paracetamol, dat ook nog eens minder nadelen had, leek de strijd te winnen. Het duurde nog tot 1988 voordat iedereen overtuigd raakte van het belang van een lage dosis acetylsalicylzuur als middel ter preventie van een tweede hartinfarct. Het geneesmiddel begon toen aan een indrukwekkende comeback. In 2011 werden in Nederland 1,3 miljoen patiënten behandeld met acetylsalicylzuur als trombocytenagregatieremmer.⁸ Al met al een geslaagd voorbeeld van drug rediscovery.

Afspraken met zorgverzekeraar

Naast de noodzakelijke evidencebased onderbouwing is er behoefte aan ‘*expert opinion based*’ onderbouwing met aandacht voor de onderliggende pathofysiologische mechanismes. Er zou ruimte moeten zijn voor vergoeding van genees-

middelen bij patiënten met zeldzame aandoeningen die daar op voorhand niet op getest zijn, maar die vanuit de pathofysiologie er naar verwachting wel positief op zouden kunnen reageren. Er zijn al verschillende ziektebeelden, naast COPD, waar PDE4-remmers succesvol zijn ingezet, denkend vanuit het mechanisme en niet gebaseerd op gerandomiseerde studies.^{9,10}

In samenspraak met de zorgverzekeraar zouden hiertoe goede afspraken moeten worden gemaakt over de criteria voor vergoeding, zoals dat het gebaseerd moet zijn op expert opinion en door vooraf aangewezen experts.

Na het registreren van een geneesmiddel kan het op de markt worden gebracht. Er treedt dan een nieuwe fase in de productontwikkeling in, waarbij de voorschrijvers de mogelijkheden van het nieuwe product werkende weg verkennen. Dat heeft tot gevolg dat het middel soms off-label wordt voorgeschreven. Ook kan het zijn dat er systematisch onderzoek gedaan wordt naar geheel nieuwe toepassingen. Soms leidt dit zelfs tot een nieuwe registratie of tot het opnemen van een off-label toepassing in een medische richtlijn. Daar is niets mis mee. Integendeel, het is een efficiënte manier om het rendement van een uitvinding te verbeteren.¹¹ Zorgverzekeraars zouden geen barrières moeten opwerpen – bijvoorbeeld door het uitsluiten van vergoeding – tegen een dergelijke natuurlijke wijze van innoveren. ■

contact

m.drent@hetnet.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

web

De voetnoten vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.