Volksgezondheid
Toekomst Verkenning 2002
Achtergrondstudie

met medewerking van:
(Agentschap) College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Katholieke Universiteit Nijmegen
Nederlands Kanker Instituut
Raad voor Gezondheidsonderzoek
Rijksuniversiteit Groningen
Sociaal en Cultureel Planbureau
Universiteit van Amsterdam
Universiteit Leiden
Universiteit Maastricht
Universiteit Utrecht
Vrije Universiteit Amsterdam
en andere

Volksgezondheid
Toekomst Verkenning 2002
Achtergrondstudie

Geneesmiddelen nu en in de toekomst

Eindredactie: H. Timmerman, A. van den Berg Jeths

Bohn
Stafleu
Van Loghum

rivm
onderzoek in dienst
van mens en milieu

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

Omslagontwerp en vormgeving: A.C. Alta BNO (RIVM)
Omslagfoto: T. Henstra (Haarlem)
Lay-out en productie: M.J. Kramer (Studio, RIVM)

Een publicatie van het
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Auteursrecht voorbehouden
© Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

Bohn Stafleu Van Loghum, Houten

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden redactie, auteurs en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het RIVM en de uitgever.
Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 882, 1180 AW Amstelveen. Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 90 313 3702 1
NUGI 741

VOORWOORD

In 1993 en in 1997 heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in opdracht van de Minister van VWS een Volksgezondheid Toekomst Verkenning gepubliceerd. In beide verkenningen is er relatief weinig aandacht geweest voor geneesmiddelen. Farmaceutische zorg is echter een belangrijke vorm van zorg binnen het brede scala aan zorgvormen, er is een sterke dynamiek in het geneesmiddelenaanbod, en het onderwerp 'geneesmiddelen' mag zich verheugen in een grote aandacht van overheid en politiek. Daarom is de eerstvolgende Volksgezondheid Toekomst Verkenning, waarvan het samenvattende rapport in 2002 verschijnt, uitgebreid met het onderwerp geneesmiddelen.

De verwachting is dat het aanbod van geneesmiddelen zich in de komende jaren verder uit zal breiden. Dat heeft niet alleen gevolgen voor de organisatie en kosten van de gezondheidszorg in Nederland, maar ook voor de gezondheidstoestand van de bevolking. In dit project zijn de verwachtingen over het toekomstig geneesmiddelenaanbod voor zeventien ziekten en aandoeningen in kaart gebracht, alsmede de mogelijke gevolgen voor de gezondheidstoestand en de zorg.

In eerste instantie beoogt dit rapport bouwstenen te leveren voor het geneesmiddelenbeleid van het Ministerie van VWS. Daarnaast biedt het rapport informatie ten behoeve van onderwijs, onderzoek en 'het veld'.

Aan dit project is door zeer veel personen een bijdrage geleverd. Allereerst is er een Begeleidingscommissie in het leven geroepen, bestaande uit vijf personen (zie *bijlage 1*). De commissie heeft niet alleen geadviseerd over de hoofdlijnen van het project, maar ook alle concepten uitgebreid van commentaar voorzien.

Het toekomstig geneesmiddelenaanbod voor de zeventien ziekten is in kaart gebracht door medewerkers van het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (ACBG), het Nederlands Kanker Instituut (NKI), de Universitaire Medische Centra van Leiden en Nijmegen, en het RIVM. De mogelijke gevolgen voor de gezondheidstoestand en de zorg zijn uitgewerkt door medewerkers van de Faculteit Farmacie van de Universiteit Utrecht en het RIVM (zie *bijlage 2*), mede aan de hand van expert meetings (zie *bijlage 3*).

Tenslotte bevat dit rapport een negental capita selecta, die ziekte-overstijgende aspecten van het toekomstig geneesmiddelenaanbod in beeld brengen. Daaraan hebben auteurs bijgedragen van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, de Raad voor Gezondheidsonderzoek, de universiteiten van Groningen, Maastricht en Utrecht, het Sociaal en Cultureel Planbureau, de Commissie Toetsing Fytotherapeutica en het RIVM (zie *bijlage 2*).

Data-analyses en modelberekeningen zijn verzorgd door medewerkers van het Laboratorium voor Geneesmiddelen Onderzoek en het Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, beide van het RIVM (zie *bijlage 4*).

In totaal hebben ruim 100 personen meegewerkt aan de totstandkoming van dit rapport. Wij zijn hen allen daarvoor zeer erkentelijk.

Mw. drs. A. van den Berg Jeths,
projectleider

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD *5*

INHOUDSOPGAVE *7*

KERNBOODSCHAP *11*

DEEL A. HUIDIGE EN TOEKOMSTIGE FARMACOTHERAPIE BIJ 17 ZIEKTEN EN GEVOLGEN VOOR GEZONDHEID EN ZORG 17

Introductie *19*
A. van den Berg Jeths, L.J. Stokx

1 Borstkanker *29*
- 1.1 Farmacotherapie bij borstkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen *30*
  J.H. Schornagel, F.E. van Leeuwen, E.J.Th. Rutgers
- 1.2 Toekomstige farmacotherapie bij borstkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg *45*
  I. Wolff, A. van den Berg Jeths

2 Longkanker *53*
- 2.1 Farmacotherapie bij longkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen *54*
  N. van Zandwijk
- 2.2 Toekomstige farmacotherapie bij longkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg *70*
  I. Wolff, N. van Zandwijk

3 Dikke darm- en endeldarmkanker *79*
- 3.1 Farmacotherapie bij dikke darm- en endeldarmkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen *80*
  W.W. ten Bokkel Huinink, J.H. Schornagel
- 3.2 Toekomstige farmacotherapie bij dikke darm- en endeldarmkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg *87*
  I. Wolff, A. van den Berg Jeths

4 Diabetes mellitus *97*
- 4.1 Farmacotherapie bij diabetes mellitus: huidige situatie en toekomstverwachtingen *98*
  J.A. Lutterman
- 4.2 Toekomstige farmacotherapie bij diabetes mellitus: gevolgen voor gezondheid en zorg *111*
  M.L. De Bruin

5 Dementie *125*
5.1 Farmacotherapie bij dementie: huidige situatie en toekomstverwachtingen *126*
J.G. Storosum, W.A. van Gool
5.2 Toekomstige farmacotherapie bij dementie: gevolgen voor gezondheid en zorg *139*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff
6 Schizofrenie *147*
6.1 Farmacotherapie bij schizofrenie: huidige situatie en toekomstverwachtingen *148*
J.G. Storosum, B.J. van Zwieten
6.2 Toekomstige farmacotherapie bij schizofrenie: gevolgen voor gezondheid en zorg *156*
M.L. De Bruin
7 Depressie *169*
7.1 Farmacotherapie bij depressie: huidige situatie en toekomstverwachtingen *170*
S. de Boer, J.W. van der Laan
7.2 Toekomstige farmacotherapie bij depressie: gevolgen voor gezondheid en zorg *178*
M.L. De Bruin
8 Angststoornissen *189*
8.1 Farmacotherapie bij angststoornissen: huidige situatie en toekomstverwachtingen *190*
J.W. van der Laan
8.2 Toekomstige farmacotherapie bij angststoornissen: gevolgen voor gezondheid en zorg *199*
I. Wolff, A. van den Berg Jeths
9 Verslaving aan psychotrope stoffen *205*
9.1 Farmacotherapie bij verslaving: huidige situatie en toekomstverwachtingen *206*
L.A.G.J.M. van Aerts
9.2 Toekomstige farmacotherapie bij verslaving: gevolgen voor gezondheid en zorg *218*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff
10 Coronaire hartziekten *225*
10.1 Farmacotherapie bij coronaire hartziekten: huidige situatie en toekomstverwachtingen *226*
P.A. de Graeff
10.2 Toekomstige farmacotherapie bij coronaire hartziekten: gevolgen voor gezondheid en zorg *238*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff

11 Hartfalen *247*
11.1 Farmacotherapie bij hartfalen: huidige situatie en toekomstverwachtingen *248*
P.A. de Graeff
11.2 Toekomstige farmacotherapie bij hartfalen: gevolgen voor gezondheid en zorg *259*
M.L. De Bruin
12 Beroerte *273*
12.1 Farmacotherapie bij beroerte: huidige situatie en toekomstverwachtingen *274*
A.J.A. Elferink
12.2 Toekomstige farmacotherapie bij beroerte: gevolgen voor gezondheid en zorg *283*
M.L. De Bruin
13 Longontsteking *295*
13.1 Farmacotherapie bij longontsteking: huidige situatie en toekomstverwachtingen *296*
S. Simonian, P.P. Koopmans
13.2 Toekomstige farmacotherapie bij longontsteking: gevolgen voor gezondheid en zorg *308*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff
14 Astma en COPD *317*
14.1 Farmacotherapie bij astma en COPD: huidige situatie en toekomstverwachtingen *318*
E. Putman
14.2 Toekomstige farmacotherapie bij astma en COPD: gevolgen voor gezondheid en zorg *330*
M.L. De Bruin
15 Reumatoïde artritis *349*
15.1 Farmacotherapie bij reumatoïde artritis: huidige situatie en toekomstverwachtingen *350*
H.W. Nab, F.C. Breedveld
15.2 Toekomstige farmacotherapie bij reumatoïde artritis: gevolgen voor gezondheid en zorg *359*
M.L. De Bruin
16 Artrose *373*
16.1 Farmacotherapie bij artrose: huidige situatie en toekomstverwachtingen *374*
G.J. Tijhuis, F.C. Breedveld
16.2 Toekomstige farmacotherapie bij artrose: gevolgen voor gezondheid en zorg *381*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff
17 Osteoporose *389*
17.1 Farmacotherapie bij osteoporose: huidige situatie en toekomstverwachtingen *390*
E.G.J. Carrière, A. Smals

17.2 Toekomstige farmacotherapie bij osteoporose: gevolgen voor gezondheid en zorg *400*
A. van den Berg Jeths, I. Wolff

18 Farmaceutische zorg in de toekomst: twee scenario's *409*
H.G.M. Leufkens

DEEL B. CAPITA SELECTA *425*

Introductie *427*
A. van den Berg Jeths

1 Het proces van ontwikkeling tot vergoeding van geneesmiddelen *429*
I. Meijer, A. van den Berg Jeths, R. Vos

2 Nieuwe zoekstrategieën *439*
M.W. Beukers, P.A.M. van der Klein, A.P. IJzerman

3 Nieuwe vaccins voor infectieziekten *455*
A.J.W. van Alphen

4 Gentherapie en antisense strategieën *471*
C.F. van Kreijl, H.J. van Kranen, E.M. Hoogervorst, F. van Poelwijk, M. Lambert

5 Betekenis van 'genomics' voor de toekomst van de farmacotherapie *491*
H.G.M. Leufkens

6 Orphan drugs *505*
I. Meijer, R. Vos, L.T.W. de Jong-van den Berg, D.K.F. Meijer

7 Ongewenste, onbedoelde en sub-optimale effecten van geneesmiddelen *521*
A.C.G. Egberts, H.G.M. Leufkens

8 Fytotherapeutica *535*
A. van der Kuy, S.B.A. Halkes, S. Pos, H.J. Woerdenbag, S.F. des Tombe, L.W. von Hebel, H. van Dijk, J.H. van Meer

9 Nieuwe geneesmiddelen in een veranderende samenleving *541*
S. Kooiker, R. Vos

Bijlagen
1 Samenstelling Begeleidingscommissie *565*
2 Lijst van auteurs *566*
3 Lijst van geraadpleegde experts *568*
4 Samenstelling onderzoeksteam *570*
5 Lijst van gehanteerde definities *571*
6 Lijst van afkortingen *572*
7 Bevolkingsontwikkeling 1999-2020 *573*

Register *575*

KERNBOODSCHAP

Dit rapport vormt één van de bouwstenen voor het samenvattende rapport van de derde Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV), dat in 2002 zal worden gepubliceerd en gaat specifiek in op één van de medisch-technologische ontwikkelingen die van groot belang is voor onze gezondheid, geneesmiddelen. Welke ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn te verwachten in de toekomst en wat zijn de mogelijke gevolgen voor gezondheid en zorg?

Het gepresenteerde materiaal biedt ondersteuning voor het Ministerie van VWS bij het ontwikkelen van een lange-termijnvisie op de Nederlandse gezondheidszorg. Daarnaast beoogt het rapport een bijdrage te leveren aan de discussie 'in het veld' over farmacotherapeutische zorg.

Onder geneesmiddelen worden in dit rapport verstaan: 'traditionele' geneesmiddelen (met de farmacochemie als centrale discipline), biotechnologische producten (met de moleculaire biologie en de biochemie als belangrijkste disciplines) en vaccins. In dit rapport zijn de toekomstverwachtingen ten aanzien van het geneesmiddelenaanbod geïnventariseerd voor 17 ziekten en aandoeningen. Het zijn de ziekten die het meeste bijdragen aan de ziektelast in de bevolking van Nederland en/of duur zijn uit oogpunt van kosten van gezondheidszorg. De bevindingen hebben betrekking op deze 17 ziekten en aandoeningen. Daarnaast bevat het rapport een aantal capita selecta die algemene aspecten van geneesmiddelenontwikkeling en gebruik belichten: het proces van ontwikkeling tot vergoeding van geneesmiddelen, nieuwe zoekstrategieën, nieuwe vaccins voor infectieziekten, gentherapie, pharmacogenomics, orphan drugs, ongewenste en onbedoelde effecten van geneesmiddelen, fytotherapeutica en maatschappelijke acceptatie van nieuwe geneesmiddelen.

Bij de toekomstverwachtingen is zo veel mogelijk een onderscheid gemaakt in korte termijn (0-5 jaar), middellange termijn (5-10 jaar) en lange termijn (10-20 jaar). Daardoor variëren de verwachtingen van 'zeer waarschijnlijk' tot 'zeer onzeker'.

Bevindingen

Voor diverse klassen van geneesmiddelen wordt het indicatiegebied mogelijk belangrijk uitgebreid (middellange tot lange termijn)

Er loopt veel onderzoek naar de bruikbaarheid van bestaande klassen van geneesmiddelen voor nieuwe indicaties op basis van hypothesen omtrent de oorzaken van deze ziekten.

Voorbeelden:

- SSRI's (selectieve serotonine heropname remmers): naast depressie ook angststoornissen (is al praktijk);
- ontstekingsremmers: naast reumatoïde artritis mogelijk ook darmkanker, dementie, coronaire hartziekten en artrose (in alle gevallen nog zeer onzeker);
- cholesterolverlagers (statines): naast coronaire hartziekten en beroerte ook osteoporose (nog zeer onzeker);
- hormoontherapie: naast borstkanker en osteoporose ook dementie en artrose (nog zeer onzeker);

- bisfosfonaten: naast osteoporose ook artrose (nog zeer onzeker);
- anti-bacteriële middelen: naast longontsteking ook atherosclerose, van belang bij coronaire hartziekten (nog zeer onzeker).

Voor diverse geneesmiddelen komen nieuwe/betere toedieningsvormen beschikbaar die het gebruiksgemak verhogen en daarmee naar verwachting ook de therapietrouw verbeteren
Voorbeelden:
- orale vormen van middelen die nu alleen intraveneus kunnen worden toegediend (bijv. taxoïden bij borstkanker, antibiotica bij longontsteking)
- depotpreparaten van antipsychotica (kan de therapietrouw van schizofrenie-patiënten verbeteren);
- inhalatie van insuline;
- betere inhalers voor astma-medicatie.

In diverse bestaande klassen van geneesmiddelen zullen er meer of betere middelen beschikbaar komen (in het algemeen op korte tot middellange termijn)
Voorbeelden:
- orale antidiabetica: uitbreiding van bestaande klassen van middelen die de insulinesecretie stimuleren dan wel de insulinegevoeligheid verhogen;
- oestrogenen: borstkanker en osteoporose;
- atypische antipsychotica: schizofrenie;
- ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten: coronaire hartziekten
- bisfosfonaten: zowel preventie als behandeling van osteoporose;
- ontstekingsremmers (nieuwe generaties COX-2 remmers; matrix metalloprotease remmers, interleukine 1-remmers en TNF-alpha antagonisten): reumatoïde artritis, astma, COPD; ook de toepassing van TNF-alpha antagonisten bij hartfalen wordt onderzocht;
- verbeterde inhalatiecorticosteroïden en nieuwe middelen die zowel ontstekingsremmmend als bronchusverwijdend zijn (anti-leukotriënen en selectieve fosfodiësteraseremmers): astma en COPD;

Voor een aantal ziekten worden nieuwe klassen van geneesmiddelen verwacht, die een belangrijke toevoeging aan het huidige geneesmiddelenaanbod betekenen (middellange tot lange termijn)
Voorbeelden:
- klassen van middelen, die gebaseerd zijn op een beter inzicht in de celdelingsprocessen, zoals middelen die de vorming van bloedvaten in de tumor remmen en middelen die aangrijpen op celdelingssignalen; van belang voor borstkanker, longkanker en darmkanker;
- klassen van middelen die het immuunsysteem specifiek remmen dan wel stimuleren; van belang voor ziekten met een immunologische component: reumatoïde artritis, artrose, astma en COPD; hierdoor kan de aanpak verschuiven van symptoombestrijding naar oorzaken;
- nieuwe klassen van insulines (zoals nonpeptide schimmelmetabolieten);
- nieuwe klassen van antibiotica: naar verwachting een specifieke toepassing bij moeilijk te behandelen longontstekingen;

- analogen van het bijschildklierhormoon: stimulering van botaanmaak ter preventie van osteoporose.

Er komen steeds meer geneesmiddelen voor primaire preventie. Veel van deze middelen kunnen een ongezonde leefstijl (deels) compenseren

Voorbeelden:

- uitbreiding van de verschillende klassen bloeddruk- en cholesterolverlagers met nieuwe varianten;
- meer middelen ter ondersteuning van stoppen met roken (hiervoor is eind 1999 het eerste middel geregistreerd);
- meer middelen bij alcoholmisbruik en –verslaving en bij heroïneverslaving;
- uitbreiding van middelen die een lage botmassa tegengaan dan wel herstellen.

Een gezonde leefstijl kan het gebruik van deze middelen geheel of gedeeltelijk overbodig maken.

Daarnaast zijn uitbreiding van griep- en pneumokokkenvaccinatie en het beschikbaar komen van nieuwe vaccins van belang ter preventie van longontsteking (als secundaire complicatie van griep) en exacerbaties van astma.

De toenemende kennis van het humaan genoom heeft belangrijke consequenties, maar niet op korte termijn

Er zijn verschillende typen 'spin off-effecten':

- het aantonen van gendefecten als oorzaken van ziekten biedt nieuwe aanknopingspunten voor geneesmiddelenontwikkeling ;
- individuele therapie: indien de genetische constitutie van de patiënt bekend is kan de farmacotherapie hierop worden afgestemd (bepaalde geneesmiddelen juist wel of niet; dosering optimaliseren);
- bij veel ziekten komt er op middellange tot lange termijn mogelijk een vorm van gentherapie beschikbaar (bijv.: het stimuleren van bloedvatnieuwvorming door het in ischemische hartcellen inbrengen van genen die coderen voor specifieke groeifactoren voor endotheelcellen).

Voor ziekten die het gevolg kunnen zijn van meerdere gendefecten en interactie met omgevingsfactoren (zoals voor veel chronische ziekten het geval is) is het zeer onzeker of gentherapie toepasbaar zal zijn.

Voor 7 van de 17 ziekten zijn de effecten van nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand geschat

Voor 7 ziekten zijn de mogelijke effecten van de nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand gekwantificeerd aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten. Dit is het voor kwaliteit van leven gecorrigeerde aantal jaren dat met een bepaalde ziekte wordt doorgebracht in de totale bevolking. Daarnaast is er een variant die alleen de invloed van de groei en de vergrijzing van de bevolking op het aantal ziektejaarequivalenten aangeeft (zie *tabel 1*).

Tabel 1: Aantal ziektejaarequivalenten voor zeven ziekten in 2000 en 2020.

Ziekte	Aantal ziektejaarequivalenten in 2000	Aantal ziektejaarequivalenten in 2020 door groei en vergrijzing van de bevolking	Aantal ziektejaarequivalenten in 2020 bij nieuwe geneesmiddelen[a]
Diabetes mellitus	54.200	74.400	67.500
Schizofrenie	18.200	19.800	18.600
Depressie	117.200	124.600	111.300
Hartfalen	16.000	22.700	21.000
Beroerte	64.400	91.600	82.700
Astma/COPD	14.100/98.000	14.700/133.100	12.900/127.700
Reumatoïde artritis	45.500	56.700	43.400

a) middenvariant inclusief de effecten van groei en vergrijzing van de bevolking

Bij depressie, astma en reumatoïde artritis leidt medicamenteuze behandeling met nieuwe geneesmiddelen mogelijk tot een daling van het absolute aantal ziektejaarequivalenten in de bevolking (ondanks groei en vergrijzing van de bevolking). Bij de overige ziekten in tabel 1 zullen de verbeteringen in de medicamenteuze behandeling de effecten van de groei en vergrijzing slechts gedeeltelijk kunnen compenseren.

De waarde van nieuwe geneesmiddelen wordt pas duidelijk na (langdurige) toepassing in de praktijk

De werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel, zoals dat is vastgesteld in gerandomiseerde onderzoeken met geselecteerde patiëntenpopulaties, geeft in het algemeen geen goed beeld van de effectiviteit van het middel bij toepassing in de praktijk.

Het volume en de kosten van extramurale farmaceutische zorg nemen toe

Bij de 17 ziekten spelen uiteenlopende mechanismen een rol bij de volume- en kostenstijging:

- nieuwe duurdere middelen vervangen bestaande goedkopere middelen;
- nieuwe middelen maken een uitbreiding van het aantal te behandelen patiënten mogelijk;
- de gemiddelde hoeveelheid geneesmiddelen per patiënt neemt toe (zowel door intensievere toepassing van bestaande middelen als toevoeging van nieuwe middelen aan bestaande medicatie);
- door toenemende kennis van het humaan genoom wordt individuele therapie mogelijk (‘Patient Taylored Medicine’).

Hier staat gezondheidswinst tegenover doordat ziekten kunnen worden voorkomen of de progressie kan worden afgeremd. Daardoor kunnen kosten in andere zorgsectoren worden bespaard. Dat geldt voor de meeste van de 17 ziekten. Nieuwe geneesmiddelen kunnen echter ook meerkosten in andere zorgsectoren met zich brengen.

Voorbeelden:

- cholinesteraseremmers bij dementie vereisen een intensieve begeleiding door de specialist (geheugenpoli’s);
- de intensievere medicatie bij coronaire hartziekten en hartfalen maakt een goede begeleiding van de patiënt noodzakelijk (hartfalenpoliklinieken).

Een belangrijke vraag voor de toekomst is hoe de afweging gemaakt moet worden tussen enerzijds hoge kosten van farmacotherapie en anderzijds gezondheidswinst en kostenbesparing in andere zorgsectoren.

Hoe nieuwe geneesmiddelen, inzichten en kennis zullen diffunderen in de praktijk is sterk afhankelijk van de toekomstige maatschappelijke context
Er zijn twee scenario's geschetst voor de maatschappelijke context, waarin de toekomstige farmacotherapeutische zorg een plaats krijgt:

- 'Poldermodel revisited': beleid gericht op beheersing van kostengroei en de omvang van het pakket, toegankelijkheid voor iedereen staat voorop; voorschrijvers zijn gehouden aan protocollen en standaarden; apotheker als farmacotherapeut; innovatie van farmacotherapie belemmerd;
- 'Nederland ondernemersland': beleid gericht op innovatie; individuele beslissingen en verantwoordelijkheden; sterk high tech/biotech georiënteerd; grote vrijheid om therapeutische keuzen te maken; gespecialiseerde (ziekenhuis)apotheker vervult sterke brugfunctie tussen high tech en patiënt.

Betekenis van de bevindingen voor beleid

Dit rapport biedt aan het beleid inhoudelijke inzichten ten aanzien van de vele nieuwe geneesmiddelen die op ons afkomen'. Daarnaast ondersteunen en versterken de bevindingen de gedachtenvorming rondom vigerend beleid:

- de veelheid aan verwachte nieuwe geneesmiddelen onderstreept het belang van het beoordelingsbeleid ten behoeve van de toelating van nieuwe middelen tot het vergoedingenpakket; daarbij blijft onverminderd gelden dat beoordeling van nieuwe middelen wordt gehinderd doordat de effectiviteit pas na verloop van tijd blijkt bij toepassing in de praktijk;
- omdat er enerzijds een verbreding van het indicatiegebied van bestaande middelen te verwachten is en anderzijds meer middelen met zeer specifieke indicaties op de markt komen, wordt het belang van het beperken van de vergoeding tot specifieke patiëntengroepen groter (vergoeding onder nadere voorwaarden);
- de uitbreiding van het aanbod met geneesmiddelen voor primaire preventie en met meer (zeer) dure geneesmiddelen leidt tot een steeds grotere druk op de 'pakketdiscussie' en het onderliggende concept van de (risico-)solidariteit;
- nieuwe toedieningsvormen van geneesmiddelen maken poliklinische behandeling of behandeling in de thuissituatie mogelijk, waardoor de scheidslijn tussen extramuraal en intramuraal geneesmiddelenbudget verder vervaagt.

Verder leren de uitkomsten van dit rapport dat het moeilijk is om inzicht te krijgen in de gezondheidswinst in relatie tot de kosten van bestaande en nieuwe geneesmiddelen. Om hierover betere uitspraken te kunnen doen, zou de overheid moeten stimuleren dat het geneesmiddelengebruik op 'patiëntniveau' zichtbaar wordt in plaats van op 'verstrekkersniveau'. Daartoe is het wenselijk dat het huidige onderscheid tussen intra- en extramuraal geneesmiddelengebruik wordt opgeheven, de indicatie op het recept wordt vermeld en de volumegegevens op persoonsniveau worden geregistreerd.

De verwachte ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod bieden ook steun aan de gedachte om een ‘early warning system’ voor nieuwe geneesmiddelen op te zetten. Door niet eenmalig een toekomstverkenning uit te voeren, maar deze op een meer permanente basis op te zetten, kan het anticiperend vermogen van partijen die betrokken zijn bij de farmacotherapeutische zorg worden vergroot.

Deel A

Huidige en toekomstige farmacotherapie bij 17 ziekten en gevolgen voor gezondheid en zorg

INTRODUCTIE DEEL A

A. van den Berg Jeths, L.J. Stokx

Dit rapport is het resultaat van een verkenning naar het toekomstig aanbod van geneesmiddelen en de gevolgen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg. Het onderwerp 'Geneesmiddelen' vormt één van de thema's in de derde Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) van het RIVM (Van Oers, 2000). Het samenvattende rapport hiervan zal worden gepubliceerd in 2002.

Geneesmiddelen worden in dit rapport breed gedefinieerd: zowel de 'traditionele' geneesmiddelen (met de farmacochemie als centrale discipline) als de biotechnologische producten (met de moleculaire biologie en de biochemie als belangrijkste disciplines) vallen eronder. Behalve om behandeling gaat het ook om bepaalde vormen van preventie, namelijk vaccins en primaire preventie door gerichte medicatie (zoals cholesterol- en bloeddrukverlagende middelen). Andere vormen van preventie, bijvoorbeeld beïnvloeding van leefstijlfactoren, komen in andere VTV-thema's aan de orde (Van Oers, 2000).

1 Vraagstellingen

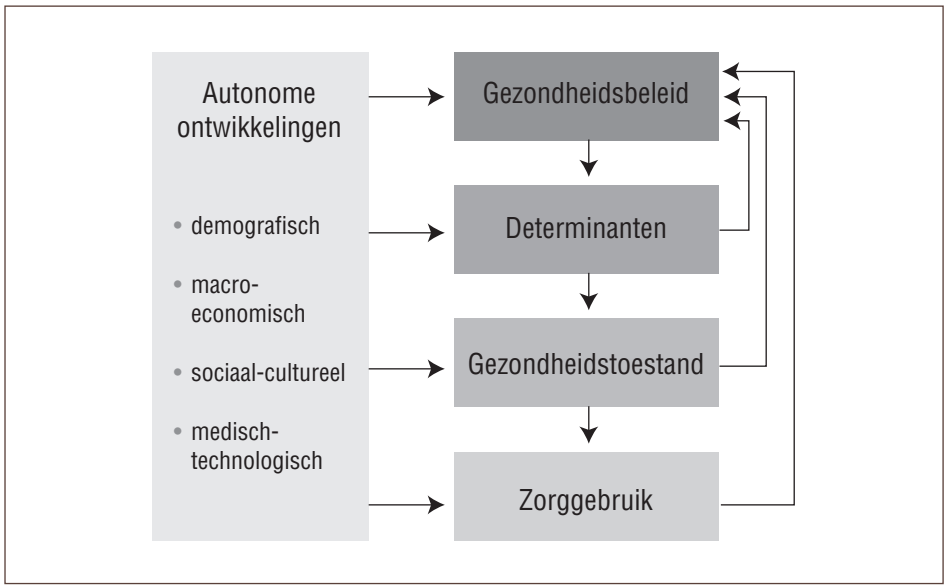
Bij het in kaart brengen van toekomstige ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod kan men uitgaan van (groepen) geneesmiddelen of ziekten. Omdat in de VTV de belangrijkste ziekten uit een oogpunt van volksgezondheid centraal staan, is gekozen voor een ziektespecifieke invalshoek. Per ziekte komen de volgende vragen aan de orde:

a. Hoe ziet het geneesmiddelenaanbod er op dit moment uit? Wanneer zijn deze geneesmiddelen geregistreerd? Zijn er belangrijke veranderingen in het gebruik opgetreden (bijvoorbeeld geneesmiddelen die van de markt zijn gehaald of niet meer worden toegepast)?
b. In hoeverre komen de ontwikkelingen tot op heden overeen met toekomstverwachtingen die in het verleden zijn opgesteld (voor zover beschikbaar)?
c. Welke ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn op dit moment te voorzien op de korte, middellange en lange termijn? Kunnen daarbij concrete middelen worden genoemd of gaat het om onderzoeksrichtingen?
d. Wat kunnen de gevolgen zijn van de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor de gezondheidstoestand van patiënten met de betreffende ziekte?
e. Wat kunnen de gevolgen zijn van de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod bij de betreffende ziekte voor de organisatie en kosten van de gezondheidszorg?

Conform de keuze voor de gehele VTV-2002 wordt als tijdshorizon de periode tot 2020 aangehouden. Omdat de mogelijke ontwikkelingen uiteraard onzekerder zijn naarmate de tijdshorizon verder weg ligt, wordt een onderscheid gemaakt in korte termijn (de komende 5 jaar), middellange termijn (5-10 jaar) en lange termijn (10-20 jaar).

2 Concepten

Ten behoeve van de ordening van de vele gegevens over gezondheid en zorg is in de vorige VTV een conceptueel model ontwikkeld, dat in *figuur 1* is weergegeven.



Figuur 1: Conceptuele model VTV-1997 (Bron: Ruwaard & Kramers, 1997).

Het model geeft aan dat de gezondheidstoestand wordt bepaald door determinanten, waarna de gezondheidstoestand doorwerkt in het gebruik van zorg en de daaraan gekoppelde kosten. Determinanten zijn gedefinieerd als de factoren die van invloed zijn op de gezondheidstoestand. Hieronder vallen de exogene determinanten (leefstijl, fysieke en sociale omgeving) en de endogene determinanten (erfelijke en verworven eigenschappen, zoals cholesterol- en bloeddrukniveau). Zie voor een beschrijving van de determinanten Maas et al. (1997). Via preventie wordt getracht de exogene en endogene determinanten gunstig te beïnvloeden. Daarnaast wordt gezondheidszorg als determinant van gezondheid gezien. Het gaat daarbij om de effecten van de verschillende behandelvormen op de prevalentie (door herstel of uitstel van sterfte), de incidentie (door preventie van ziekten), de kwaliteit van leven en de ervaren gezondheid. De uitkomsten in termen van de gezondheidstoestand van de bevolking en het zorggebruik geven mede richting aan het gezondheids- en zorgbeleid.

Dit gehele dynamische proces tenslotte staat onder invloed van autonome ontwikkelingen. Autonome ontwikkelingen zijn ontwikkelingen, die door de bij het gezondheids(zorg)beleid betrokken actoren niet of slechts in beperkte mate zijn te sturen, maar die wel een belangrijke invloed uitoefenen op alle andere blokken in het model. Er zijn vier clusters van autonome ontwikkelingen onderscheiden:

- *demografische ontwikkelingen*: de toekomstige bevolkingsomvang en –opbouw naar leeftijd, geslacht, burgerlijke staat, samenlevingsvorm en etniciteit;
- *macro-economische ontwikkelingen*: inkomen(sverdeling), werkloosheid, arbeidsongeschiktheid, milieu, (internationale) handel, loon- en prijsontwikkeling en beschikbaar budget voor de gezondheidszorg;
- *sociaal-culturele ontwikkelingen*: opleiding, waardering voor en kennis van de eigen gezondheid, vrije tijdsbesteding (sport, verre reizen) en de beschikbaarheid van informele zorg;
- *medisch-technologische ontwikkelingen*: nieuwe of verbeterde preventiemethoden en –programma's, nieuwe of verbeterde methoden voor diagnostiek en interventie, en nieuwe of verbeterde medische hulpmiddelen; technologische ontwikkelingen in brede zin kunnen eveneens van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg, zoals informatisering en voedingstechnologie.

Geneesmiddelen zijn in vier blokken van het conceptuele model (zie *figuur 1*) te plaatsen:
a) bij medisch-technologische ontwikkelingen: nieuwe of verbeterde geneesmiddelen worden ontwikkeld door de internationale farmaceutische industrie; daarin opereert deze industrie in hoge mate 'autonoom';
b) wanneer geneesmiddelen worden gebruikt zijn zij tevens determinant van de gezondheidstoestand: de werking en bijwerkingen beïnvloeden de gezondheidstoestand van de patiënt;
c) het gebruik van geneesmiddelen vormt een onderdeel van het totale zorggebruik;
d) de overheid probeert via het gezondheids- en zorgbeleid zowel het gebruik als de kosten van geneesmiddelen te beïnvloeden.

Dit rapport gaat voornamelijk in op de eerste drie invalshoeken. Het overheidsbeleid ten aanzien van geneesmiddelen komt alleen op onderdelen aan de orde. Elders in de VTV is hieraan meer systematisch aandacht besteed (Van den Berg Jeths et al., 1999).

3 Aanpak

Achtereenvolgens komen aan de orde: de selectie van ziekten, de wijze waarop het huidig en toekomstig geneesmiddelenaanbod in kaart is gebracht, de methode waarmee de gevolgen voor de gezondheidstoestand zijn geschat en de wijze waarop de gevolgen voor de gezondheidszorg in beeld zijn gebracht.

De selectie van ziekten

In VTV-1997 zijn 52 ziekten en aandoeningen geselecteerd, waarvoor de determinanten, de indicatoren van de gezondheidstoestand (zoals incidentie, prevalentie, sterfte en verloren levensjaren), alsmede de kosten van zorg zijn beschreven (Maas et al., 1997). Het bleek praktisch niet uitvoerbaar om alle 52 ziekten en aandoeningen in dit geneesmiddelenproject aan bod te laten komen. Daarom is een nadere selectie aangebracht. Hiervoor zijn twee criteria toegepast:

- ziekte met een grote ziektelast; indicator: het aantal DALY's (Disability Adjusted Life Years) in 1994 moet tenminste 40.000 bedragen (zie voor verdere toelichting hierna);
- dure ziekte; indicator: het aandeel in de totale kosten van gezondheidszorg in 1994 moet tenminste 1,0% bedragen.

Toepassing van deze twee criteria op de 52 ziekten en aandoeningen uit de VTV-1997 geeft een selectie van 21 ziekten en aandoeningen (zie *tabel 1*).

Ten aanzien van deze selectie van 21 ziekten en aandoeningen zijn de volgende beslissingen genomen:

- afhankelijkheid van alcohol is verruimd tot verslaving aan de psychotrope stoffen alcohol, heroïne, cocaïne en nicotine;
- verstandelijke handicap, gezichtstoornissen, gehoorstoornissen en dorsopathieën zijn buiten beschouwing gelaten om de volgende redenen: (a) voor verstandelijke handicap spelen geneesmiddelen nu en in de toekomst waarschijnlijk geen rol van beteke-

Tabel 1: Selectie van ziekten met een grote ziektelast (>40.000 DALY's in 1994) en/of dure ziekten (>1% van de totale kosten van de gezondheidszorg in 1994) (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997; Post & Stokx, 1997).

Ziekte/aandoening[a]	Aantal DALY's in 1994	Aandeel in totale kosten van gezondheidszorg in 1994 (in %)
Dikke darm- en endeldarmkanker	60.500	0,4
Longkanker	123.300	0,4
Borstkanker	83.700	0,4
Diabetes mellitus	87.600	1,2
Dementie	62.300	5,6
Schizofrenie	12.800	1,4
Depressie	111.700	1,6
Angststoornissen	218.900	0,7
Afhankelijkheid van alcohol[b]	165.200	0,8
Verstandelijke handicap[c]	44.600	8,1
Gezichtstoornissen[d]	176.600	1,7
Gehoorstoornissen[d]	101.400	1,1
Coronaire hartziekten	265.200	2,5
Hartfalen	66.500	1,1
Beroerte	169.600	3,2
Longontsteking	43.000	0,6 (incl. acute bronchi(oli)tis)
Astma/COPD	154.900	1,7
Reumatoïde artritis	45.100	0,5
Artrose (van de ledematen)	75.200	0,9
Dorsopathieën[e]	14.000	1,9
Osteoporose/heupfractuur[f]	1.900	1,4 (waarvan 1,3 voor heupfractuur)

a) niet opgenomen in de lijst is contact-eczeem omdat een goede schatting van het aantal DALY's niet mogelijk was; het geschatte aantal DALY's bedraagt 42.400, maar is waarschijnlijk te hoog (Van der Maas & Kramers, 1997).
b) manifest alcoholisme, d.w.z. ernstige sociale problemen als gevolg van alcoholgebruik; geen gegevens beschikbaar in VTV over psycho-organische stoornissen als gevolg van alcoholgebruik (delier) of levercirrose.
c) licht, matig en diep (oorzaak o.a. syndroom van Down).
d) gemeten op basis van functiebeperkingen ondanks gebruik bril c.q. hoortoestel.
e) op basis van geschatte prevalentie van lage rugpijn.
f) DALY's voor heupfractuur tijdens revalidatie en na 1 jaar.

nis en (b) bij gezichtstoornissen, gehoorstoornissen en dorsopathieën gaat het om clusters van aandoeningen; wanneer DALY's en kosten berekend zouden worden voor de afzonderlijke aandoeningen vallen deze beneden de grenswaarden.

Aldus resteerden 17 ziekten en aandoeningen. Aan elk daarvan is een hoofdstuk gewijd.

Inventarisatie geneesmiddelenaanbod tot op heden en toekomstverwachtingen

Dit rapport vormt een momentopname. De overgang tussen heden en toekomst ligt medio 2000. De ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden zijn, behalve op literatuur, gebaseerd op gegevens uit de DATabank HUmane Geneesmiddelen (DATHUG) van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). DATHUG is eind jaren 80 tot stand gekomen en hierin zijn alle geneesmiddelen opgenomen die vanaf 1963 (het jaar waarin het CBG is opgericht) in aanvraag, geregistreerd of doorgehaald zijn. Geneesmiddelen van vóór 1963 zijn niet via een toelatingsbeleid op de markt gekomen, waardoor het jaar van beschikbaarheid niet altijd duidelijk is. Vóór 1963 kon iedere fabrikant elk willekeurig geneesmiddel op de markt brengen.

De toekomstverwachtingen wat betreft het geneesmiddelenaanbod zijn gebaseerd op internationale ontwikkelingen, waarover gerapporteerd is in de (witte en grijze) literatuur. Hier kan een 'strategische bias' optreden: over-rapportage van ontwikkelingen die men graag onder de aandacht wil brengen en onder-rapportage van ontwikkelingen waarover men openheid niet gewenst acht of die niets hebben opgeleverd. In hoeverre dit een rol speelt is onder meer te beoordelen door na een aantal jaren nog eens terug te kijken en te bezien in hoeverre het dan aanwezige aanbod van geneesmiddelen spoort met de verwachtingen die thans in kaart zijn gebracht. Evenzo is het interessant om thans terug te kijken op de toekomstverwachtingen die in het verleden zijn opgesteld (zie onder b bij de vraagstellingen).

In dit rapport worden in het algemeen alleen stofnamen vermeld en geen namen van merken of fabrikanten. Dit is een vaak gehanteerde werkwijze in wetenschappelijke publicaties. Voor werkzame stoffen die nog niet zijn geregistreerd, zijn merknamen meestal nog niet vastgesteld. In sommige gevallen is er ook nog geen stofnaam, maar alleen een code. Informatie over merken en fabrikanten van geregistreerde geneesmiddelen zijn te vinden in verschillende 'standaardwerken', zoals het Farmacotherapeutisch Kompas van het College voor zorgverzekeringen, het Informatorium Medicamentorum van de KNMP en op internet onder meer de web-sites van Nefarma (http://www.nefarma.nl) en het CBG (http://www.cbg-meb.nl).

Gevolgen van de toekomstige farmacotherapie voor de gezondheid

De VTV wordt opgesteld in opdracht van het Ministerie van VWS. Om de bruikbaarheid van het onderzoek naar ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor het Ministerie te vergroten, wordt met name aandacht besteed aan de mogelijke effecten van de toekomstige farmacotherapie (waaronder nieuwe geneesmiddelen) op de gezondheidstoestand van patiënten met de betreffende aandoening.

In de VTV-1997 zijn diverse indicatoren van de gezondheidstoestand in beeld gebracht: incidentie, prevalentie, sterfte, verloren levensjaren, beperkingen, handicaps en ervaren gezondheid. Naast deze 'enkelvoudige' gezondheidsmaten zijn er ook twee 'geïntegreerde' gezondheidsmaten berekend: de gezonde levensverwachting (het aantal jaren van de totale levensverachting dat in goede gezondheid wordt doorgebracht) en het aantal Disability Adjusted Life Years (DALY's). Het aantal DALY's wordt berekend als de som van het aantal verloren levensjaren en het aantal ziektejaarequivalenten. In deze maat worden dus gegevens over ziekte en sterfte gecombineerd. De verloren levensjaren worden gedomineerd door de hart- en vaatziekten (coronaire hartziekten, hartfalen en beroerte) en de verschillende vormen van kanker. Voor de ziektejaarequivalenten zijn vooral chronische lichamelijke aandoeningen als diabetes mellitus, astma/COPD en aandoeningen van het bewegingsapparaat bepalend (reumatoïde artritis, artrose en osteoporose/heupfractuur), alsmede de psychische aandoeningen dementie, depressie, angststoornissen en afhankelijkheid van alcohol (Van der Maas & Kramers, 1997). Door de ziekten te selecteren met het hoogste aantal DALY's worden derhalve de ziekten gekozen die het meest bijdragen aan de sterfte- en ziektelast in de bevolking.

Om de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand in beeld te brengen is gekozen voor de indicator 'ziektejaarequivalenten'. Het aantal ziektejaarequivalenten per ziekte wordt berekend als het absolute aantal jaren met de aandoening, gecorrigeerd voor ernst. De berekening van het aantal *ziektejaren* is gebaseerd op puntprevalenties. Hierbij is er van uitgegaan dat, voor aandoeningen met een zekere chroniciteit en zonder sterke dynamiek in de tijd, de puntprevalentie een redelijke benadering is van het aantal mensen dat een jaar aan de ziekte lijdt, het aantal ziektejaren voor een bepaalde aandoening in de populatie. Vervolgens wordt het aantal ziektejaren gecorrigeerd voor *ernst*. Hiertoe wordt de prevalentie verdeeld over ernststadia. Per ernststadium wordt een wegingsfactor tussen 0 en 1 toegekend (1=gezond en 0=dood). Aldus wordt gewogen voor de ernst van de ziekte in elk ziektestadium (voor een verdere toelichting zie Van der Maas & Kramers, 1997).

Om de gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod op het aantal ziektejaarequivalenten te kunnen berekenen dient aan twee voorwaarden te zijn voldaan:

- het aantal ernstklassen mag niet te groot zijn; vier ernstklassen is het maximum om het geheel hanteerbaar te kunnen houden;
- er dient een relatie gelegd te kunnen worden tussen ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod en de ernststadia, zoals deze omschreven zijn bij de berekening van het aantal ziektejaarequivalenten in de VTV-1997.

Aan deze twee criteria voldoen 7 van de 17 ziekten: diabetes mellitus, depressie, schizofrenie, hartfalen, beroerte, astma/COPD en reumatoïde artritis. Voor deze 7 ziekten zijn de gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor het toekomstig aantal ziektejaarequivalenten berekend. Dit heeft plaats gevonden door aannamen te maken over verschuivingen in de prevalentieverdeling richting minder ernstige stadia en door verschuivingen in de wegingsfactoren richting waarde 1. Hierbij is een bandbreedte gehanteerd. Deze aannamen zijn zo goed mogelijk onderbouwd met gegevens uit de literatuur en met de uitspraken van de geraadpleegde experts (waarvoor 'expert meetings' zijn georganiseerd; zie *bijlage 3*). Daarnaast is de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking meegenomen in de berekeningen (zie *bijlage 7* voor de CBS-bevolkings-

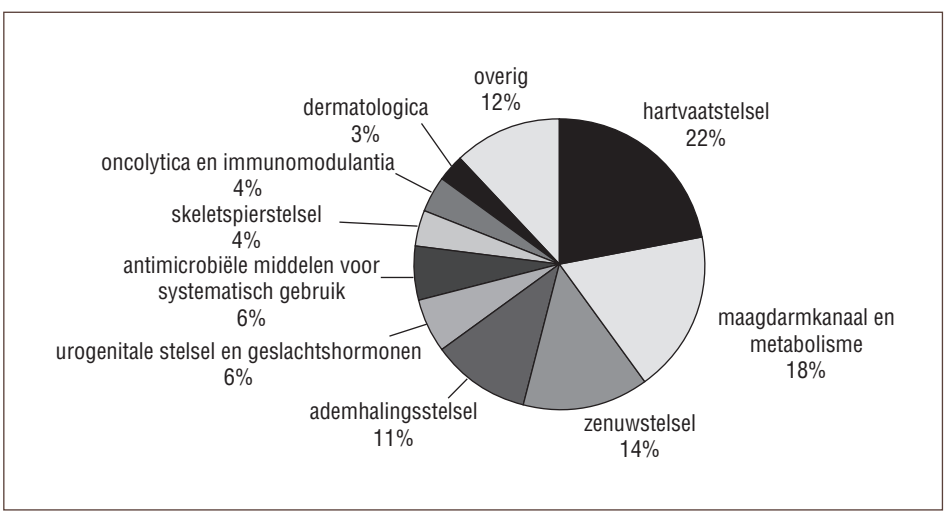
prognose 1998). Hierbij wordt uitgegaan van een gelijkblijvende leeftijd- en geslachtspecifieke incidentie en sterfte. Indien de nieuwe geneesmiddelen echter ook leiden tot uitstel van sterfte geeft deze berekeningswijze een onderschatting van het aantal ziektejaarequivalenten. Daarnaast kunnen nieuwe geneesmiddelen invloed hebben op de incidentie. Dat betreft in de eerste plaats nieuwe vaccins, bijvoorbeeld pneumokokkenvaccinatie ter preventie van longontsteking. Daarnaast gaat het om primaire preventie door gerichte medicatie, zoals nieuwe bloeddruk- of cholesterolverlagende middelen, die mogelijk effectiever zijn dan de bestaande of nieuwe mogelijkheden van primaire preventie door middel van medicatie. Indien dit voor een bepaalde ziekte geldt zal het berekende aantal ziektejaarequivalenten een overschatting zijn.

Alhoewel aan de uitkomsten van de berekeningen geen al te absolute waarde gehecht mag worden, geeft deze aanpak wel een beeld van de orde van grootte van het effect van nieuwe geneesmiddelen, dat wordt voorzien voor de verschillende ziekten.

Voor de overige tien ziekten zijn de effecten van nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand alleen in kwalitatieve zin in kaart gebracht (darm-, long- en borstkanker, dementie, angststoornissen, verslaving, coronaire hartziekten, longontsteking, artrose en osteoporose). Ter onderbouwing hiervan zijn voor deze ziekten eveneens expert meetings georganiseerd (zie *bijlage 3*) en is een literatuurstudie verricht.

Gevolgen van de toekomstige farmacotherapie voor de zorg

Het is niet goed mogelijk om aan te geven hoeveel extramurale geneesmiddelenkosten met elk van de 17 geselecteerde ziekten gemoeid zijn omdat er geen registraties bestaan, waarin een rechtstreekse koppeling wordt gemaakt tussen indicatie en geneesmiddelengebruik. Wel is een koppeling met anatomie mogelijk op het niveau van 'hartvaatstelsel', 'maagdarmkanaal/metabolisme', 'zenuwstelsel', etc. De verdeling van de geneesmiddelenkosten naar anatomie in 1999 is weergegeven in *figuur 2*.



Figuur 2: Procentuele verdeling van geneesmiddelenkosten in 1999 naar anatomie (Bron: VWS, 2000; gebaseerd op gegevens SFK).

Er bestaat in Nederland geen registratiesysteem, waarin het gebruik en de kosten van extramurale farmaceutische zorg zijn gekoppeld aan ziekten. Een schatting daarvan is gemaakt in de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). Hierbij is gebruik gemaakt van verdeelsleutels uit de 'Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de Huisartspraktijk' (Foets & Van der Velden, 1990). De 17 geselecteerde ziekten vertegenwoordigen in 1994 circa 1,5 miljard gulden aan extramurale geneesmiddelenkosten (materiaal- plus afleverkosten tezamen). Dit is bijna 29% van de totale kosten van extramurale farmaceutische zorg in 1994, waarmee in dat jaar ruim 5,2 miljard gulden was gemoeid.

De kosten-van-ziekten-studie bevat ook een schatting van alle gezondheidszorgkosten per ziekte. De totale kosten van de gezondheidszorg bedroegen in 1994 ruim 59 miljard gulden. De 17 geselecteerde ziekten vertegenwoordigen ruim 24% van deze 59 miljard gulden (zie ook *tabel 1*). Of dit aandeel daarna is gewijzigd, zal blijken uit een actualisering van de kosten-van-ziekten-studie die door de Erasmusuniversiteit Rotterdam in samenwerking met het RIVM wordt uitgevoerd (publicatie is voorzien in 2001 met als basisjaar 1999). De totale kosten van de gezondheidszorg bedroegen in 1999 bijna 72 miljard gulden, waarvan bijna 7 miljard gulden werd uitgegeven aan extramurale farmaceutische zorg (VWS, 2000).

De schatting van de effecten van nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidszorg heeft uitsluitend in kwalitatieve zin plaats gevonden. Nòch de prijzen van nieuwe geneesmiddelen, nòch het aantal personen dat ermee behandeld gaat worden, nòch de mate waarin nieuwe geneesmiddelen bestaande geneesmiddelen of andere vormen van zorg vervangen, zijn immers bekend. Wel is het mogelijk om een aantal belangrijke trends aan te geven voor de organisatie en kosten van de zorg, die het gevolg kunnen zijn van nieuwe geneesmiddelen. Deze trends zijn gebaseerd op de uitkomsten van de expert meetings en literatuur.

Farmaceutische zorg in de toekomst: twee scenario's

In de *hoofdstukken 1-17 van deel A* van dit rapport zijn de mogelijke gevolgen van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg in kaart gebracht. In deze hoofdstukken worden toekomstbeelden geschetst, die uitsluitend zijn gebaseerd op verwachtingen ten aanzien van de medisch-technologische ontwikkelingen. Zoals gesteld is het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen een proces, waarop de overige bij de farmaceutische hulp betrokken actoren (voorschrijver, afleveraar, verzekeraar, overheid en consument/patiënt) niet of nauwelijks invloed kunnen uitoefenen. Wanneer deze middelen eenmaal zijn geregistreerd (en daarmee toegelaten tot de markt), zal het gebruik van een nieuw geneesmiddel onder meer afhangen van opname in het vergoedingenpakket, de snelheid waarmee voorschrijvers het nieuwe middel 'adopteren' en de therapeutische (meer)waarde die de gebruiker ervaart. De *hoofdstukken 1-17* bevatten in feite een toekomstscenario, dat gebaseerd is op de 'maximale' gevolgen van de nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand. Dat wil zeggen dat geen van de betrokken actoren restricties oplegt aan het gebruik van de nieuwe geneesmiddelen. Het gebruik is uitsluitend gebaseerd op de veronderstelde therapeutische (meer)waarde van de nieuwe geneesmiddelen. Het is echter onwaarschijnlijk dat er

in de toekomstige farmaceutische zorg als onderdeel van de totale gezondheidszorg, geen enkele restrictie aanwezig zal zijn. Hoe in de toekomst farmaceutische zorg vorm wordt gegeven, zal in belangrijke mate afhangen van de maatschappelijke context, die dan aanwezig is. Dat bepaalt of de mogelijke effecten, zoals die in dit rapport zijn beschreven, zullen worden belemmerd dan wel gestimuleerd.

In *hoofdstuk 18* zijn twee mogelijke scenario's voor de farmaceutische zorg in de toekomst geschetst. Hiervoor is voortgebouwd op een scenario-studie die in 1997 is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van VWS. In deze studie zijn toekomstige 'maatschappelijke contexten' geschetst, die zijn gebaseerd op twee dimensies: zelfstandigheid van burgers en participatie in de samenleving. De eerste dimensie is die van de burger met een continuüm dat loopt van zelfstandige burgers (volledige zelfredzaamheid) tot afhankelijke burgers (grote groepen burgers zijn afhankelijk van anderen voor hun inkomen, zorg of welzijn). De tweede dimensie is die van de samenleving met als uitersten cohesie (bereidheid om voor elkaar op te komen en/of zich in groepen te willen organiseren) en fragmentatie ('ieder voor zich'). Door de twee dimensies te combineren ontstaan vier maatschappelijke contexten. Daarvan zijn er twee gekozen en is een 'bijpassend' scenario voor de farmaceutische zorg geschetst. Het eerste scenario heeft als naam meegekregen 'Poldermodel revisited' en gaat uit van maatschappelijke cohesie met afhankelijke burgers. Het tweede scenario is gebaseerd op maatschappelijke fragmentatie en zelfstandige burgers, en is 'Nederland ondernemersland' gedoopt. Deze scenario's hebben niet het karakter van voorspellingen, maar vormen mogelijke toekomstbeelden die het totale spectrum omvatten van wat in de Nederlandse situatie plausibel kan worden geacht.

De scenario's voor de farmaceutische zorg vormen een eerste opstap voor de brede scenario-aanpak, die voor de hele VTV-2002 zal worden uitgewerkt.

Literatuur

Berg Jeths A van den, Stokx LJ, Vos JS, Kommer GJ, Ribbens MC, Ende MC van den. Stijgende geneesmiddelenkosten: theoretische en praktische inzichten. RIVM rapportnummer 278620 001. Bilthoven: RIVM, 1999.

Foets M, Velden J van der. Een Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de Huisartspraktijk. Basisrapport: Meetinstrumenten en Procedures. Utrecht: NIVEL, 1990.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Oers JAM van (red.). Definitie voor de opzet van de studie Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnummer 431501 029. Bilthoven: RIVM, 1999.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Post D, Stokx LJ (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. VI. Zorgbehoefte en zorggebruik. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

VWS. Zorgnota 2001. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 2000.

1 BORSTKANKER

Samenvatting

Borstkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Eén op iedere 10 vrouwen krijgt borstkanker en 1 op iedere 22 vrouwen sterft er aan. In 1996 werden bijna 10.000 nieuwe gevallen van borstkanker geconstateerd.

Kwaadaardige tumoren van de borst bij vrouwen worden onderverdeeld in tumoren die begrensd blijven tot de kliersructuren van de borst (niet-invasief of 'in situ') en tumoren die doorgroeien in het omliggende (steun)weefsel (invasief). Behandeling van niet-invasieve tumoren vindt meestal alleen plaats in de vorm van chirurgische verwijdering en blijft daarom verder buiten beschouwing in dit hoofdstuk.
De behandeling van invasieve tumoren wordt bepaald door het ziektestadium bij diagnose en de leeftijd van de patiënt. Gezien het doel van de behandeling is de medicamenteuze borstkankerbehandeling te onderscheiden in adjuvante therapie en palliatieve therapie. Van adjuvante therapie wordt gesproken indien chemotherapie en/of hormonale therapie wordt toegepast bij patiënten, die nog geen herkenbare uitzaaiingen op afstand hebben teneinde de kans op uitzaaiingen in de toekomst te verminderen. Indien de tumor door uitgebreide lokale groei in de borst, de borstwand, de huid of de oksel niet meer operatief verwijderd kan worden, of wanneer de tumor verder is uitgezaaid dan de oksellymfeklieren, is doorgaans alleen palliatieve behandeling mogelijk. In dat geval wordt met radiotherapie, chemotherapie, hormonale therapie of een combinatie hiervan geprobeerd het tumorproces onder controle te houden.

Chemotherapie bij borstkanker kan bestaan uit middelen die behoren tot verschillende groepen van cytostatica: alkylerende stoffen, antimetabolieten, mitose remmende cytostatica (taxanen en vinca-alkaloïden) en antitumor-antibiotica. Cytostatica komen in aanmerking bij een snel groeiende uitgezaaide borsttumor als palliatieve therapie, zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen. Bij oudere patiënten worden in het algemeen lagere doses toegepast, waardoor de therapie minder belastend is. Daarnaast komen pre-menopauzale patiënten met uitzaaiingen in de okselklieren in aanmerking voor chemotherapie. Met combinaties van twee of drie cytostatica worden bij 40-50% van de behandelde patiënten responsen gezien. Indien de standaardbehandelingen falen of indien er weer tumorgroei is na eerdere respons op initiële chemotherapie zijn de taxanen geïndiceerd.

Wanneer in het borstkankerweefsel hormoonreceptoren (oestrogeenreceptor en/of progesteronreceptor) worden aangetroffen is hormonale therapie vaak zinvol. Hormonale therapie speelt een zeer belangrijke rol in zowel de palliatieve borstkankerbehandeling als ook in de adjuvante behandeling. In de palliatieve behandeling worden met hormonale behandelingen bij 30 tot 50% van de behandelde patiënten gunstige effecten bereikt. Het grote voordeel van de hormonale therapie boven chemotherapie is dat de hormonale therapie in het algemeen weinig bijwerkingen heeft en een (vrijwel) normaal dagelijks leven mogelijk maakt. Er zijn drie klassen hormonale therapie: anti-oestrogenen, aromataseremmers en hormonen.

Er zijn verschillende aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe klassen van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker: modulatoren van resistentie tegen geneesmiddelen, groeifactoren en receptoren (waarvan het eerste middel recent is geregistreerd voor borstkanker), signaaltransductie eiwitten, angiogeneseremmers, remmers van invasie en metastasering, modulatoren van apoptose en telomerase remmers.

Bij de toekomstverwachtingen voor de komende 10 jaar gaat het bij borstkanker om de volgende trends:

- Verbeterde diagnostiek met behulp van DNA-micro-array techniek.
- Adjuvante chemotherapie: naast aanscherping van de selectiecriteria voor behandeling zal er mogelijk een verruiming van leeftijdsgrenzen optreden (boven 70 jaar). Ook zal de therapie beter op de individuele patiënt kunnen worden afgestemd ('patient taylored medicine'). De rol van taxanen zal belangrijker worden, waarvan ook orale toedieningsvormen worden ontwikkeld.
- Adjuvante hormonale therapie: mogelijk wordt de standaardperiode voor hormonale therapie verlengd (is thans vijf jaar). Daarnaast wordt gezocht naar anti-oestrogenen en SERM's (Selective Estrogen Receptor Modifiers) die minder bijwerkingen hebben. Mogelijk vervangen bij postmenopauzale vrouwen de nieuwere aromataseremmers de anti-oestrogenen.
- Hormonale therapie voor gemetastaseerde ziekte: de plaats van aromataseremmers en SERM's zal belangrijker worden, al dan niet in combinatie met chemotherapie of middelen uit de nieuwe klassen, zoals de angiogenese remmers.

- Chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte: conventionele chemotherapie wordt mogelijk gevolgd door langdurige toediening van middelen uit de nieuwe klassen, zoals de farnesyltransferase remmers en de angiogenese remmers, zonder dat dit tot genezing leidt (onderhoudstherapie). Als dit mogelijk wordt is het effect op de overleving en de kwaliteit van leven groot.
- Chemopreventie van borstkanker: interventie met anti-oestrogene stoffen lijkt het risico op borstkanker te verminderen (vooral van belang voor vrouwen met een verhoogd risico, waardoor profylactische amputatie overbodig zou kunnen worden). De bijwerkingen (met name de kans op endometriumkanker) vormen echter een belemmering. In Nederland wordt routinematige toepassing van chemopreventie bij gezonde vrouwen vooralsnog niet geadviseerd.

Op de lange termijn (10-20 jaar) zullen er naast de conventionele therapieën nieuwe standaardtherapieën komen, die gebaseerd zijn op de nieuwe aangrijpingspunten voor nieuwe klassen van middelen. Mogelijk zal een vorm van gentherapie een plaats krijgen in de behandeling van borstkanker.

Recentelijk is besloten om de leeftijdsgrens voor deelname aan het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verhogen van 70 jaar naar 76 jaar. Deze uitbreiding zal in eerste instantie resulteren in een toename van de incidentie bij deze groep vrouwen. Al jarenlang is de discussie gaande over de vraag of screening ook effectief is bij vrouwen tussen de 40 en 49 jaar. De vraag is of de geringe overlevingswinst (door de lagere incidentie en de lagere effectiviteit van de screeningstechniek in deze groep) opweegt tegen de nadelen zoals overdiagnostiek, psychische belasting en de kosten.

De nieuwe diagnostische technieken en de nieuwe klassen van middelen zullen de meeste impact hebben op de kosten van de behandeling van borstkanker. Maar ook een snelle introductie van taxanen naar de adjuvante setting kan tot budgettaire problemen in de ziekenhuiszorg leiden.

1.1 Farmacotherapie bij borstkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen

J.H. Schornagel, F.E. van Leeuwen, E.J.Th. Rutgers

1.1.1 Inleiding

Kwaadaardige (maligne) tumoren van de borst bij vrouwen worden onderverdeeld in tumoren die in eerste instantie begrensd blijven tot de kliersructuren van de borst (niet-invasief of 'in situ') en tumoren die doorgroeien in het omliggende (steun)weefsel (invasief). Van de borsttumoren groeit 75-80% vanuit de afvoergangen van de borstklier (ductale type) en een klein deel vanuit de klierkwabben van de borst (lobulair type). Het ductale carcinoma in situ (DCIS) en het lobulaire carcinoma in situ (LCIS) worden bij voorkeur chirurgisch verwijderd. Het LCIS is veel zeldzamer dan het DCIS, wordt meestal bij toeval aangetroffen en kenmerkt zich door een verhoogd risico op een bilateraal mammacarcinoom (Van de Velde et al., 2001). Aangezien in dit hoofdstuk in het bijzonder de medicamenteuze borstkankerbehandeling aan de orde komt, worden DCIS en LCIS verder buiten beschouwing gelaten.

Een meer nauwkeurige indeling in ziektestadia is gebaseerd op de uitgebreidheid van de tumor in de borst (stadium I voor vroege stadia), de uitbreiding in de regionale lymfeklieren in het okselgebied (stadium II t/m IIIB) en de aanwezigheid van uitzaaiingen op afstand (stadium IV). Bij 86% van de vrouwen met borstkanker wordt de ziekte in een

operabel stadium ontdekt (stadium I-IIIA). Bij 36% bevindt de ziekte zich bij diagnose in stadium I (gegevens over 1996; Visser et al., 2000). Dit is een lichte verbetering ten opzichte van de periode 1992-1993, toen deze percentages respectievelijk 84 en 33 bedroegen. Van de carcinomen die via screening worden ontdekt is circa 75% kleiner dan 2 centimeter en in minder dan 30% uitgezaaid naar de lymfeklieren in de oksel (LETB, 1996).

Het is tegenwoordig mogelijk om aan de hand van de aanwezigheid van tumorcellen in de schildwachtklieren ('sentinel nodes') te bepalen of verwijdering van de oksellymfeklieren noodzakelijk is. Bevat de schildwachtklier geen tumorweefsel dan is zeer waarschijnlijk ook de rest van de lymfeklieren tumorvrij en hoeven deze niet chirurgisch te worden verwijderd. Dit is van belang omdat na verwijdering van oksellymfeklieren vaak pijn, gevoelsstoornissen en bewegingsbeperkingen in de arm optreden. Het lukt tegenwoordig om bij 80% van de vrouwen met klinisch onverdachte lymfeklieren één of meer schildwachtklieren op te sporen. Bij ruim 20% van deze vrouwen blijkt de schildwachtklier tumorweefsel te bevatten, zodat alleen bij hen de oksellymfeklieren verwijderd behoeven te worden.

Indien de tumor door uitgebreide lokale groei in de borst, de borstwand, de huid of de oksel niet meer operatief verwijderd kan worden (stadium IIIB), of wanneer de tumor verder is uitgezaaid dan de oksellymfeklieren (stadium IV), is doorgaans alleen palliatieve behandeling mogelijk. In dat geval wordt met radiotherapie, chemotherapie, hormonale therapie of een combinatie hiervan geprobeerd het tumorproces onder controle te houden. Het is niet zeker of hierdoor gemiddeld de levensduur wordt verlengd, maar bij het merendeel van deze patiënten verminderen de klachten wel tijdelijk. Men spreekt dan van palliatieve behandeling, waarbij een op de tumor gerichte therapie de klachten moet verminderen, zonder dat dit tot genezing leidt.

Bij borstkanker worden derhalve, afhankelijk van de fase waarin de tumor wordt opgespoord en de leeftijd van de patiënt, verschillende vormen van behandeling toegepast: chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, hormonale therapie en combinaties hiervan. Alhoewel het niet goed mogelijk is om deze verschillende behandelingsvormen los van elkaar te beschouwen, wordt in dit hoofdstuk verder alleen ingegaan op de twee vormen van behandeling met geneesmiddelen: chemotherapie en hormonale therapie.
Gezien het doel van de behandeling kan men de medicamenteuze borstkankerbehandeling onderscheiden in adjuvante therapie, neo-adjuvante therapie en de bovengenoemde palliatieve therapie. Van adjuvante therapie wordt gesproken indien chemotherapie en/of hormonale therapie wordt toegepast bij patiënten, die nog geen herkenbare uitzaaiingen op afstand hebben teneinde de kans op uitzaaiingen in de toekomst te verminderen. Men spreekt van neo-adjuvante therapie wanneer bij lokaal uitgebreide tumorgroei begonnen wordt met chemotherapie, voorafgaand aan lokale behandeling als chirurgie en/of radiotherapie. Ook chemopreventie van borstkanker zal hier kort worden behandeld.

1.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Tot voor kort werd in Nederland de indicatie voor adjuvante systemische therapie uitsluitend bepaald door de aanwezigheid van uitzaaiingen in de oksellymfeklieren. Er komen steeds meer bewijzen dat ook patiënten zonder uitzaaiingen in de oksellymfeklieren met een verhoogde kans op uitzaaiingen elders in het lichaam (bijv. de groep met een grote tumor, of een tumor met een slechte differentiatiegraad of ongunstige biologische eigenschappen) baat hebben bij adjuvante systemische therapie. Op het ogenblik adviseert men om zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen met borstkanker zonder uitzaaiingen in de okselklieren bij bepaalde criteria van de tumor ook een adjuvantbehandeling in te stellen. De kernvraag bij deze discussie is of de te verwachten, betrekkelijk geringe overlevingswinst van deze groep patiënten opweegt tegen de nadelen van de chemotherapie. Voor adjuvante hormonale behandeling, die meestal bij oudere vrouwen in aanmerking komt, is dit een minder groot probleem omdat deze behandeling veel minder belastend is (aan vrouwen boven 70 jaar wordt nooit chemotherapie gegeven). *Tekstblok 1.1* gaat nader in op de criteria die voor de keuze van een eventuele adjuvante therapie worden gehanteerd.

Tekstblok 1.1: Criteria voor de keuze van adjuvante therapie.

Een criterium op grond waarvan momenteel wordt geadviseerd al dan niet tot adjuvante therapie over te gaan is de grootte van de tumor. Een patiënt met een tumor kleiner dan 1 cm zal niet met adjuvante therapie worden behandeld. Patiënten met een tumor groter dan 3 cm worden in het algemeen wel met adjuvante therapie behandeld. Meer dan de helft van de borstkankerpatiënten zonder uitzaaiingen in de okselklieren hebben echter tumoren tussen de 1 en 3 cm groot en voor deze groep is dringend behoefte aan nader onderzoek naar de waarde van de diverse prognostische factoren ter verdere differentiatie van de risico's voor de individuele patiënt. Voor het precies meten van de grootte van borsttumoren bestaat echter geen betrouwbare en goed reproduceerbare methode. Een betere methode lijkt te zijn het meten van de celdelingsactiviteit met de Mitotische Activiteits Index (MAI). Daarnaast zijn angio-invasie, hoge kerngradering (graad II en III uit III) en de afwezigheid van hormoonreceptoren in de kern van de tumorcel ongunstige prognostische factoren (Van Leer et al., 1999).

Achtereenvolgens wordt ingegaan op de twee klassieke medicamenteuze therapieën bij borstkanker: chemotherapie en hormonale therapie.

Chemotherapie

De middelen die vallen onder chemotherapie (ook aangeduid als oncolytica of cytostatica) remmen de celdeling en gaan daardoor de celproliferatie (celwoekering) tegen. Een behandeling met cytostatica gaat in het algemeen gepaard met verschijnselen van toxiciteit, omdat de middelen geen onderscheid kunnen maken tussen tumor- en gezonde cellen. De toxiciteit van de verschillende cytostatica is variabel en onder meer afhankelijk van de dispositie van de middelen in het lichaam en van de eliminatie via de nieren en de lever. Vooral de organen met snelle celdeling zijn gevoelig voor cytostatica. Het been-

merg is daarom vaak de beperkende factor. Andere belangrijke bijwerkingen van cytostatica zijn slijmvliesbeschadiging (slikklachten, diarree, infecties), misselijkheid en braken, niertoxiciteit en overige (o.a. haaruitval en infertiliteit).

Bij borstkanker komen cytostatica in aanmerking bij een snel groeiende uitgezaaide borsttumor als palliatieve therapie, zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen. Bij oudere patiënten worden in het algemeen lagere doses toegepast, waardoor de therapie minder belastend is. Daarnaast komen pre-menopauzale patiënten met uitzaaiingen in de okselklieren in aanmerking voor chemotherapie. De cytostatica zijn in te delen in vijf groepen.

- Alkylerende stoffen

Deze chemisch heterogene groep stoffen heeft de eigenschap reactief te zijn en daardoor verbindingen aan te gaan met eiwitten en nucleïnezuren. Door het veroorzaken van dwarsverbindingen tussen de twee complementaire DNA-strengen wordt het proces van DNA-verdubbeling verstoord. Tot de middelen met een indicatie voor de behandeling van borstkanker behoren: melfalan, chloorambucil, ifosfamide, cyclofosfamide en tiotepa.

- Antimetabolieten

Dit zijn stofwisselingsproducten waarin kleine veranderingen in de moleculaire structuur zijn aangebracht, waardoor zij biosynthese of de functie van nucleïnezuren verstoren. De vorming van nieuw DNA, nodig voor de celdeling, of RNA wordt daardoor geremd. Tot de middelen met een indicatie voor de behandeling van borstkanker behoren: methotrexaat en 5-fluorouracil.

- Mitose remmende cytostatica

Hieronder vallen de taxanen en de vinca-alkaloïden. De taxanen zijn in de jaren 90 ontwikkeld. Het zijn antimicrotubulaire stoffen, die de aanmaak van microtubuli bevorderen en deze stabiliseren. Deze stabilisatie resulteert in de remming van celdeling. Bij deze groep gaat het om paclitaxel en docetaxel. Paclitaxel en docetaxel zijn zeer krachtige middelen voor de behandeling van borstkanker.

De vinca-alkaloïden oefenen naast een effect op de mitose (indirecte celdeling) in hoge concentratie ook invloed uit op de nucleïnezuur- en eiwitsynthese. Voor borstkanker is vooral vinorelbine van belang; de andere vinca-alkaloïden hebben geen effect van betekenis bij borstkanker.

- Antitumor-antibiotica

Deze cytostatica worden geproduceerd door micro-organismen. Door verbindingen aan te gaan met DNA remmen zij de synthese van DNA en/of RNA. Voor borstkanker gaat het om: mitomycine, epirubicine, mitoxantron en doxorubicine. Van deze middelen is doxorubicine het krachtigste middel bij borstkanker.

- Topo-isomeraseremmers

Voorbeelden van topo-isomerase-I remmers zijn topotecan en irinotecan. Deze middelen hebben vooral activiteit bij longkanker, darm- en eierstokkanker, niet zozeer bij borst-

kanker. Topo-isomerase-II remmers zijn onder meer teniposide en etoposide. Beide middelen worden bij borstkanker niet als routine toegepast.

- Combinatiechemotherapie
Er zijn diverse schema's met combinaties van cystostatica, die worden toegepast al naar gelang de indicatie voor de behandeling van borstkanker. Veel gebruikte schema's zijn o.a. cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluorouracil (CMF), doxorubicine en cyclofosfamide (AC) en 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC). Vaak wordt in plaats van doxorubicine het epidoxorubicine gebruikt, omdat dat minder schadelijk is voor de hartspier. Met combinatiechemotherapie worden bij 40 tot 50% van de behandelde patiënten responsen gezien. Indien de standaardbehandelingen falen of niet in aanmerking komen zijn de taxanen geïndiceerd. Het gebruik van docetaxel is door de cumulatieve toxiciteit tot zes tot acht kuren beperkt. De definitieve waarde van docetaxel en paclitaxel is nog onduidelijk.

Hormonale therapie

De oudste hormonale behandeling van mammacarcinoom is ablatieve therapie: castratie of chirurgische verwijdering van de eierstokken.

Wanneer in het borstkankerweefsel hormoonreceptoren (oestrogeenreceptor en/of progesteronreceptor) worden aangetroffen is een hormonale behandeling met geneesmiddelen vaak mogelijk en zinvol. Hormonale therapie speelt een zeer belangrijke rol in zowel de palliatieve borstkanker behandeling als ook in de adjuvante behandeling. In de palliatieve behandeling worden met hormonale behandelingen bij 30 tot 50% van de patiënten gunstige effecten (respons, >50% tumorregressie) bereikt. Het grote voordeel van de hormonale therapie boven chemotherapie is dat de hormonale therapie in het algemeen weinig bijwerkingen heeft en een (vrijwel) normaal dagelijks leven mogelijk maakt. Daarnaast houdt het effect van hormonale therapie gemiddeld langer aan dan dat van chemotherapie. Daarom is bij patiënten wier tumor een oestrogeenreceptor dan wel een progesteronreceptor bevat, hormonale behandeling altijd eerste keus. Men onderscheidt drie klassen hormonale therapie: de anti-oestrogenen, de aromataseremmers en de hormonen.

- Anti-oestrogenen
Van de anti-oestrogenen is tamoxifen veruit het bekendste middel. Tamoxifen wordt zowel in de palliatieve behandeling van borstkanker gebruikt als in de adjuvante therapie. Tamoxifen blokkeert de oestrogeenreceptoren in de tumor. Tot voor kort is het gebruikelijk geweest tamoxifen twee jaar te gebruiken als adjuvante therapie na de chirurgische en/of radiotherapeutische behandeling van de borsttumor, wanneer deze hormoongevoelig was. Meta-analyses wijzen op een groter effect van tamoxifen bij langduriger gebruik. Gebruik van 5 jaar of langer blijkt superieur te zijn voor verdere reductie van de sterfte (EBCTCG, 1998). Een nadeel van tamoxifen is, dat het naast een anti-oestrogeen effect ook een licht agonistisch oestrogeen effect heeft, waardoor het een ongewenste stimulatie van endometriumcellen veroorzaakt. Langdurig gebruik van tamoxifen geeft dan ook een verhoogde kans op het ontstaan van baarmoederkanker. Dat laat

echter onverlet, dat tamoxifen nog steeds beschouwd wordt als een zeer belangrijk middel ter voorkoming van metastasen van borstkanker. Tamoxifen is het middel van eerste keuze voor de palliatieve hormonale behandeling van uitgezaaide borstkanker.

Een andere, al wat langer gebruikte categorie betreft de LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) agonisten, die de hormonale activiteit van de eierstokken volledig onderdrukken en daarmee de endogene oestrogeenproductie (vrijwel) blokkeren. Het meest gebruikte middel van deze categorie is gosereline, dat eens per maand tot eens per drie maanden parenteraal wordt toegediend. Het effect van deze middelen is vergelijkbaar met de chirurgische verwijdering van de eierstokken.

- Aromataseremmers

De eerste belangrijke stof in deze groep was aminoglutethimide, dat vele jaren een rol heeft gespeeld in de palliatieve hormonale behandeling van borstkanker. De werking van aromatase remmers berust op het remmen van de door aromatase gekatalyseerde enzymatische omzetting van androsteendion in oestradiol. Aminoglutethimide had het nadeel, dat het met hydrocortison moest worden gecombineerd, omdat het een remmend effect had op de bijnierfunctie. Formestan was een tweede generatie aromataseremmer, die in tegenstelling tot aminoglutethimide een steroïdale structuur had. Een belangrijk praktisch nadeel van formestan was, dat het uitsluitend per injectie kon worden toegediend. De nieuwe, derde generatie aromataseremmers zoals anastrozol, letrozol en exemestane hebben aminoglutethimide inmiddels vervangen. Anastrozol en letrozol zijn niet-steroïdale aromataseremmers, exemestane is een steroïdale aromataseremmer. Alle drie worden in tabletvorm toegediend. Een interessant aspect van deze middelen is, dat steroïdale (exemestane) en niet-steroïdale (anastrozol en letrozol) aromataseremmers een verschillend aangrijpingspunt hebben op het enzym, waardoor tumorcellen die resistent geworden zijn tegen de ene niet automatisch kruisresistent zijn tegen een andere aromataseremmer.

- Hormonen

Naast de anti-oestrogenen en de aromataseremmers worden voor de palliatieve hormonale therapie van borstkanker ook progestatieven en oestrogenen gebruikt. De progestatieve middelen zijn: megestrolacetaat en medroxyprogesteron-acetaat, in hoge doseringen toegediend. Een nadeel van de progestatieve stoffen is het feit dat ze aanleiding geven tot aanzienlijke gewichtstoename van de patiënten. Bij oudere vrouwen bij wie de borstkanker meer dan vijf jaar na de overgang was ontdekt, kan ook nog gebruik gemaakt worden van het synthetische oestrogeen, ethinylestradiol. Naast onttrekkingsbloedingen zijn maagdarmstoornissen, duizeligheid en hoofdpijn de belangrijkste bijwerkingen van oestrogenen. Daarnaast kunnen zowel bij gebruik van oestrogenen als progestagenen veneuze trombose of longembolie optreden.

De toepassing van androgenen (mannelijke geslachtshormonen) bij uitgezaaide borstkanker bij postmenopauzale vrouwen is slechts voor een kleine groep weggelegd, die zeer goed reageerden op alle voorafgaande hormonale interventies. Hierbij gaat het vooral om de anabole steroïden metenolon en nandrolon. Nandrolon is de laatste jaren in onbruik geraakt, gezien het sterkere viriliserende effect dan metenolon.

Er wordt in dit hoofdstuk geen historisch overzicht gepresenteerd van geneesmiddelen aan de hand van het jaar van registratie. Dat heeft bij het onderwerp borstkanker niet veel zin omdat veel middelen die ooit de registratie voor borstkanker hebben verkregen, inmiddels niet meer worden toegepast en veel van de momenteel toegepaste middelen bij borstkanker hiervoor niet zijn geregistreerd.

1.1.3 Toekomstverwachtingen voor het geneesmiddelen-aanbod: nieuwe aangrijpingspunten

Door de exponentieel toegenomen kennis over de biologie en de biochemie van kankercellen in de afgelopen twee decennia is er ook een aantal nieuwe, potentiële aangrijpingspunten voor antitumortherapieën geformuleerd, waartegen ook al nieuwe medicamenten zijn ontwikkeld dan wel zullen worden ontwikkeld (Hortobagyi, 2000). Hierna volgt een bespreking van deze nieuwe aangrijpingspunten.

Modulatoren van resistentie tegen geneesmiddelen

De bekendste modulator van het p-glycoproteïne, dat een rol speelt in vele vormen van resistentie tegen chemotherapie, is cyclosporine-A, een middel dat in de transplantatiegeneeskunde gebruikt wordt om afstotingsreacties tegen donortransplantaten te onderdrukken. Aangezien dit middel een aantal hinderlijke bijwerkingen heeft, zijn analoga ontwikkeld, die in vroeg-klinische studies worden bestudeerd (Sikic, 1997).

Groeifactoren en receptoren

Een aansprekend voorbeeld van deze groep is trastuzumab, dat in september 2000 geregistreerd werd als geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met borstkanker. Trastuzumab is een gehumaniseerd antilichaam gericht op de groeifactorreceptor HER-2/neu, die bij ca 25% van de borstkankers wordt aangetroffen. Trastuzumab is een eiwitverbinding met de nadelen van dien en bovendien kostbaar (Stebbing, 2000). De verwachting is gerechtvaardigd, dat op korte termijn klein-moleculaire geneesmiddelen zullen verschijnen, die hetzelfde remmende effect op HER-2/neu zullen hebben als trastuzumab, maar gemakkelijker toe te dienen.

Andere vergelijkbare en potentiële aangrijpingspunten voor nieuwe anti-borstkanker therapieën in deze klasse zijn EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) en IGF-1, (Insulin-like Growth Factor), beide groeifactor receptoren die in mammacarcinomen tot expressie komen (Gibbs, 2000). Farmaca die de functie van EGFR kunnen blokkeren zijn op dit moment in de fase van vroeg klinisch onderzoek. Er zijn nog geen gegevens over eventuele werkzaamheid bij borstkanker beschikbaar.

Signaaltransductie eiwitten

Een tweede belangrijke groep wordt gevormd door de signaaltransductie remmers, zoals tyrosine kinase remmers en de farnesyltransferase remmers.

Het enzym farnesyltransferase speelt een cruciale rol in de activering van het ras oncogen product, dat een belangrijke rol speelt in het doorgeven van celdelingssignalen vanaf de celmembraan naar de celkern (signaaltransductie) in een complex biochemisch proces. Farnesyltransferase is daardoor een potentieel belangrijk nieuw aangrijpingspunt voor antikankertherapie. Diverse farnesyltransferase remmers zijn inmiddels ontwikkeld en worden onderzocht in vroeg-klinisch onderzoek. Vooralsnog lijken de bijwerkingen van deze middelen mild te zijn. Aangezien ras activatie veelvuldig voorkomt bij mammacarcinoom is het aannemelijk, dat deze klasse geneesmiddelen een rol zal gaan spelen bij de behandeling van borstkanker.

Tyrosine kinases hebben een regulerende rol bij celproliferatie, differentiatie en immuunprocessen. Ongecontroleerde celsignalering vanuit de celmembraan en de intracellulaire tyrosine kinasen kan een rol spelen bij het ontstaan en progressie van kankergroei bij de mens. Identificatie van specifieke tyrosine kinases, die een sleutelrol spelen bij bepaalde tumoren, kan leiden tot de ontwikkeling van selectieve antitumor middelen (Gibbs, 2000). Ook bij het mammacarcinoom spelen tyrosine kinasen een belangrijke rol. Remmers van deze enzymen zijn dan ook potentieel waardevolle middelen voor de behandeling van borstkanker.

Angiogenese remmers

Tumoren zijn voor hun groei afhankelijk van bloedvoorziening. Als met de tumorgroei geen bloedvaatjes gevormd worden (angiogenese), wordt de tumor niet groter dan 1 à 2 mm. Eind jaren tachtig werden voor het eerst stoffen geïdentificeerd, die angiogenese konden stimuleren en specifiek het endotheel tot proliferatie konden aanzetten, te weten de basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) en de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), die pas in de negentiger jaren werd ontdekt. Intussen zijn er al diverse stoffen bekend die een remmend effect hebben op de angiogenese, en die in muizenmodellen tumoren klein houden zonder al te veel bijwerkingen (Schirner, 2000). De bekendste hiervan zijn angiostatine en endostatine. Van beide stoffen zijn eind 2000 fase 2 studies van start gegaan, waaraan ook door instituten in Nederland wordt deel genomen.

Remmers van invasie en metastasering

De bekendste uit deze groep zijn de matrix metalloproteïnase remmers. Matrix metalloproteïnasen (MMP's) zijn zink-afhankelijke enzymen, die een fysiologische rol spelen bij wondgenezing, maar die ook een rol spelen bij de invasie en metastasering van kankercellen en in de tumorangiogenese (Yip, 1999). Een aantal remmers van MMP zijn ontwikkeld, die inderdaad in experimentele tumormodellen in staat waren tumorgroei en het uitzaaiingsproces te vertragen. MMP remmers worden al enige tijd in klinisch onderzoek getest, waarbij spier- en gewrichtspijnen als belangrijkste toxiciteit op de voorgrond stonden. Er zijn momenteel enkele fase 3 studies in uitvoering, maar resultaten hiervan zijn nog niet gepubliceerd.

Het is waarschijnlijk dat MMP remmers vooral een rol zullen gaan spelen als onderhoudsbehandeling na andere antikankertherapieën.

Modulatoren van apoptose

Apoptose of geprogrammeerde celdood speelt een belangrijke fysiologische rol in de weefselhomeostase, dat wil zeggen het proces waarin geregeld is dat celaanmaak en celsterfte nauwkeurig op elkaar zijn afgestemd. Defecten in apoptose zijn (mede) verantwoordelijk voor een aantal ziekten bij de mens die gekenmerkt worden door te weinig celdood, zoals bijvoorbeeld kanker en auto-immuunprocessen, maar ook voor ziekten waarbij juist teveel celdood optreedt, zoals AIDS, myocardinfarcten en sommige neurodegeneratieve ziekten.

De regulering van apoptose is ingewikkeld en betreft een veelheid van genen die ofwel een remmend ofwel een stimulerend effect op de geprogrammeerde celdood kunnen uitoefenen (Reed, 1998). Het eerste anti-apoptose gen dat geïdentificeerd werd is het Bcl-2, genoemd naar de B-cel lymfomen, waarin het in 1985 voor het eerst werd ontdekt. Het Bcl-2 eiwit is een krachtige remmer van apoptose, en overexpressie van Bcl-2 maakt de cellen relatief resistent tegen o.a. radiotherapie en tegen de meeste chemotherapeutica. Afwijkingen in Bcl-2 productie zijn aantoonbaar in grofweg de helft van alle humane kankersoorten, waaronder borstkanker. De effecten van het Bcl-2 eiwit worden geantagoneerd door het homologe eiwit Bax (Bcl-2 antagonist-X), dat met het Bcl-2 eiwit een heterodimeer kan vormen en dat apoptose kan stimuleren in plaats van remmen. De inductie van Bax expressie wordt waarschijnlijk gemedieerd door p53. Ook radiotherapie en chemotherapie kunnen de expressie van Bax induceren. De verhouding tussen pro-apoptotische en anti-apoptotische producten van de Bcl-2/Bax eiwit familie bepalen vrijwel zeker voor een belangrijk deel de gevoeligheid van kankercellen voor celsterfte prikkels (Reed, 1998). Over de precieze regulering van Bcl-2 en Bax, en aanverwante eiwittten zijn veel details nog niet bekend, maar het onderzoek ernaar heeft hoge prioriteit, omdat dysregulatie van apoptose mogelijk een van de belangrijkste factoren is die verantwoordelijk zijn voor het falen van antikankertherapieën. Er wordt zeer veel energie gestoken in het uitvinden van de precieze mechanismen, teneinde hiertegen nieuwe therapeutische strategieën te kunnen ontwikkelen.

Telomerase remmers

Alle chromosomen van de mens hebben aan beide uiteinden een zelfde DNA sequentie, TTAGGG, in vele duizenden herhalingen, telomeren genaamd. De belangrijkste functie van de telomeren is de volledige replicatie van het genoom te garanderen. Bij iedere celdeling gaat een klein gedeelte van het DNA aan de 5' zijde verloren, dat niet hersteld kan worden. Zonder de telomeren zou dus bij iedere celdeling een onherstelbaar verlies van sequentie van de chromosoom-uiteinden optreden met uiteindelijk verlies van het gehele chromosoom. In plaats van genetische informatie gaat zo bij elke celdeling een klein stukje telomeer verloren, waarbij het chromosoom intact blijft. Daarmee worden de telomeren wel telkens iets korter en dit proces gaat gepaard met het verouderen van de cel. Oude somatische cellen hebben kortere telomeren dan jonge cellen. Een uitzondering hierop vormen de kiemcellen en geïmmortaliseerde cellen, die een enzym blijken te hebben dat het verlies van de kleine stukjes telomeer bij elke replicatie compenseert, het telomerase. Tijdens de embryonale ontwikkeling hebben zowel de kiemcellen als de

somatische cellen telomerase activiteit, maar tijdens de ontwikkeling wordt van de meeste weefsels de telomerase activiteit onderdrukt, met uitzondering van enkele proliferatieweefsels, zoals darm cryptcellen, geactiveerde lymfocyten, premenopauzaal endometrium in de proliferatiefase en basale cellen in de huid.

Kankercellen hebben in tegenstelling tot normale somatische cellen wel telomerase activiteit. Tot 90% van de kankercellen hebben verhoogde telomerase activiteit en blijken in staat de lengte van hun telomeren constant te kunnen houden. Wanneer echter de telomerase geremd wordt, worden de telomeren korter en komt uiteindelijk de celdeling tot staan of de cel sterft af. Dus, het enzym telomerase blijkt een sleutelrol te spelen in de voortdurende proliferatie van maligniteiten. Tumoren met hoge telomerase activiteit blijken een slechtere prognose te hebben dan tumoren met lage activiteit.

Stoffen die de telomerase kunnen remmen of uitschakelen zijn dus potentiëel krachtige antitumor geneesmiddelen. In experimenten met gekweekte humane tumorcellen is men er in geslaagd om met anti-telomerase therapie de telomerase van de tumorcellen volledig te blokkeren, hetgeen resulteerde in het afsterven van de tumorcellen. Telomerase wordt algemeen beschouwd als een veelbelovend aangrijpingspunt voor antikankertherapie en het is slechts een kwestie van tijd voordat effectieve remmers van telomerase beschikbaar zullen zijn voor klinisch onderzoek (Shay, 1998).

1.1.4 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange termijn (5-10 jaar)

Verbeterde diagnostiek

De komende tien jaren zullen ingrijpende veranderingen laten zien in de diagnostische mogelijkheden. Naar verwachting zal de DNA-micro-array techniek een uiterst gedifferentieerde moleculaire diagnostiek mogelijk maken, waardoor bepaalde risicogroepen veel nauwkeuriger zullen kunnen worden geïdentificeerd. Zo zal vele malen preciezer dan tot nu toe kunnen worden bepaald voor wie bijvoorbeeld chemopreventie (bij familiair voorkomen) of adjuvante therapie al of niet geïndiceerd zal zijn. Deze diagnostiek zal vrijwel zeker ook aangeven welke medicatie bij een individuele tumor wel of niet effectief zal zijn. Naar verwachting zal de DNA-micro-array diagnostiek binnen vijf jaar als routine toegepast worden. De kosten van de diagnostische fase zullen hierdoor niet onaanzienlijk stijgen. De kosten worden nu geschat op een paar duizend gulden per persoon. Het is nog zeer de vraag of de kosten die uitgespaard worden door selectie van patiënten, die geen behandeling behoeven, opwegen tegen de kosten van de diagnostiek.

Adjuvante chemotherapie

- Aanscherping selectiecriteria

De selectiecriteria voor patiënten die voor adjuvante therapie in aanmerking komen zullen in de komende 10 jaar aangescherpt worden. Doel van de selectiecriteria is om de patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante (chemo)therapie scherper te selecteren, teneinde bepaalde patiënten een onnodige behandeling te besparen. Het is op dit

moment echter nog niet te overzien of dit zal leiden tot een toename of tot een afname van het aantal vrouwen dat behandeld wordt. Uit de recente overview van de groep van Peto in Oxford (EBCTCG, 1998) is gebleken, dat niet alleen premenopauzale patiënten baat hebben bij chemotherapie, maar ook postmenopauzale patiënten, al neemt de winst af met het stijgen van de leeftijd. Het is goed denkbaar, dat er bij de volgende consensusbespreking (naar aanleiding van de meest recente Peto-analyse) nog een doelgroep voor adjuvante therapie bijkomt, namelijk de vrouwen jonger dan 40 jaar, onafhankelijk van de karakteristieken van de tumor. Momenteel wordt nog een leeftijdsgrens van 70 jaar gehanteerd voor adjuvante chemotherapie. Er zijn erg weinig studies gedaan met vrouwen ouder dan 70. In het algemeen neemt de winst in overleving door chemotherapie af naarmate de leeftijd toeneemt.

De huidige selectiecriteria zijn gebaseerd op onder andere de grootte van de tumor, de aanwezigheid van uitzaaiingen in lymfklieren, de celkerngradering en de celdelingsactiviteit. Ook de aanwezigheid van hormoonreceptoren speelt hierbij een rol. Naar verwachting zullen er in de komende jaren nieuwe criteria bijkomen (o.a. dankzij de DNA-micro array techniek), waardoor specifieker kan worden gedifferentieerd wie wel en wie niet baat zullen hebben bij adjuvante therapie.

Adjuvante (chemo)therapie geeft een reductie van ongeveer 25-30% in de sterfte aan borstkanker. Dat is een relatief begrip, afhankelijk van de kans op sterfte bij presentatie van de ziekte, vastgesteld aan de hand van de hierboven genoemde tumorkarakteristieken. Stel dat bij een bepaalde groep vrouwen het sterfterisico 30% bedraagt zonder adjuvante therapie, dan zouden 70 van de 100 vrouwen na 10 jaar nog ziektevrij zijn. Met adjuvante therapie wordt de sterftekans met 30% verkleind, dat wil dan zeggen, dat niet 30 van de 100 vrouwen uiteindelijk aan borstkanker sterven, maar 20. De absolute overlevingswinst is dan 10% (van 70 naar 80). Het is duidelijk dat de absolute winst van deze behandeling groter wordt naarmate het sterfterisico groter is.

De nieuwe diagnostische technieken voor betere selectiecriteria zullen duur zijn. Dit zal zich waarschijnlijk op den duur wel vertalen in besparing van behandelingen. Het zal steeds meer mogelijk worden om op basis van bepaalde tumorkarakteristieken per patiënt te kiezen voor een bepaalde behandeling (PTM, patient taylored medicine).

- De rol van taxanen

Naar verwachting zal in de adjuvante chemotherapie van borstkanker een belangrijke rol worden toegekend aan taxanen (paclitaxel, docetaxel). Op dit moment worden in Nederland buiten studies om geen taxanen toegediend voor adjuvante behandeling.

Enkele grote Amerikaanse studies, die recent zijn uitgevoerd, suggereren dat de toevoeging van taxanen leidt tot verbetering van resultaten zowel t.a.v. ziektevrije overleving alsook overleving op zich (Munster and Hudis, 2000). Het is aannemelijk dat de combinatie van doxorubicine en docetaxel/paclitaxel de huidige standaard van doxorubicine en cyclofosfamide zal vervangen. Een toenemende rol van ondersteunende therapie met hematologische groeifactoren is daarbij voor de hand liggend, gezien het belang van adequaat gedoseerde chemotherapie voor deze indicaties (hematologische groeifactoren zijn stoffen, die de aanmaak van bloedcellen door het beenmerg stimuleren, zodat ook zware chemotherapie steeds op schema kan worden toegediend).

Er wordt naarstig gewerkt aan orale toedieningsvormen van taxanen, wat voor de

patïenten veel prettiger is.

Het ziet er op dit moment niet naar uit dat andere nieuwe geneesmiddelen in de adjuvante therapie een rol van betekenis zullen spelen in de komende tien jaar, aangezien de meeste ervan nog in een (te) vroege fase van klinische ontwikkeling verkeren.

In de komende periode zal duidelijk worden of er een rol zal komen voor hoge doses chemotherapie met haematologische stamcelreïnfusie als adjuvante therapie bij tumoren met verhoogd risico. Een aantal grote Europese studies is nog niet afgerond en analyses van andere studies suggereren dat wanneer de toxiciteit van de behandeling iets minder wordt, er mogelijk toch winst te boeken valt met deze ingrijpende (en zeer kostbare) aanpak (Rodenhuis, 2000).

Adjuvante hormonale therapie

De huidige standaard voor hormonale adjuvante therapie is tamoxifen gedurende vijf jaar. Lopend onderzoek zal uitwijzen of het wellicht zinvol is om langer dan vijf jaar adjuvante hormonale therapie te gebruiken; het is denkbaar dat bijvoorbeeld tien jaar beter is dan vijf jaar, net zoals in het verleden drie jaar tamoxifen beter bleek te zijn dan een of twee jaar, en uiteindelijk blijkt vijf jaar tamoxifen weer beter dan drie jaar of korter te zijn. Een punt van zorg is de consistente toename in incidentie van endometriumcarcinomen bij het gebruik van tamoxifen. De voordelen van tamoxifen in de zin van reductie van sterfte zijn echter zodanig groot, dat wereldwijd het gebruik van tamoxifen onverminderd wordt geadviseerd. Recent werd vastgesteld, dat tamoxifen niet alleen bij postmenopauzale vrouwen winst in ziektevrije overleving en algehele overleving gaf, maar ook bij premenopauzale vrouwen (EBCTCG, mei 1998).

Er wordt op grote schaal gezocht naar andere anti-oestrogenen, die geen of minder stimulerend effect hebben op de proliferatie van endometriumslijmvlies (en daarmee op het risico op het ontstaan van endometriumcarcinomen). Voorbeelden hiervan zijn o.a. raloxifen en toremifen. Raloxifen, geregistreerd voor de preventieve behandeling van osteoporose, wordt op dit moment in een grote Amerikaanse studie vergeleken met tamoxifen als middel ter preventie van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen met verhoogd risico op borstkanker. Bij de behandeling van patiënten met uitgezaaide borstkanker bleek raloxifen echter duidelijk minder actief dan tamoxifen. In 1999 is het chemisch verwante toremifen geregistreerd in Europa. De cytostatische werking komt eveneens tot stand door blokkade van oestrogeenreceptoren. Bij hoge doses vertoont het daarnaast antitumorale effecten, die niet oestrogeenafhankelijk zijn. Toremifen zou in dierexperimenteel onderzoek geen carcinogene effecten hebben, in tegenstelling tot tamoxifen. In het buitenland zijn fase 3 studies gedaan, waarbij toremifen werd vergeleken met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen, waarbij toremifen even effectief leek als tamoxifen, maar beter verdragen leek te worden. Er zijn echter nog geen grote studies gedaan waarin toremifen werd vergeleken met tamoxifen in de adjuvante behandeling van borstkanker. Vooralsnog is toremifen in Nederland nog niet beschikbaar.

Talrijke andere nieuwe stoffen worden momenteel in klinische studies onderzocht op hun kwaliteiten als alternatief voor tamoxifen. Deze stoffen kunnen worden onderverdeeld in tamoxifen analoga, pure anti-oestrogenen (zoals faslodex, dat alleen parenteraal kan worden toegediend) en andere gerichte (‘targeted’) anti-oestrogenen, ook wel

'Selective Estrogen Receptor Modifiers' (SERM's) genoemd. Sommige van deze stoffen hebben minder endometrium stimulerende eigenschappen en meer effect op het behoud van de botdichtheid dan tamoxifen, maar de klinische ervaring met deze stoffen is nog minimaal en er zullen dus nog zeer veel vrouwen gedurende langere tijd hiermee behandeld moeten worden voordat de neveneffecten van deze nieuwe middelen genoegzaam bekend zullen zijn.

Er komen steeds meer aanwijzingen dat bij postmenopauzale vrouwen tamoxifen als eerste keus adjuvante therapie zal verdwijnen ten gunste van een der nieuwere aromataseremmers, zoals anastrozol, letrozol of exemestane. Deze middelen zijn ongeschikt voor menstruerende vrouwen, omdat het effect ervan wordt teniet gedaan door de veel hogere oestrogeenproductie door eierstokken dan door bijnieren met hulp van aromatase. Wel denkbaar is een combinatiebehandeling van een aromatase remmer met een LH-RH analogon, zoals bijvoorbeeld gosereline, als adjuvante therapie bij premenopauzale vrouwen, omdat door de LH-RH analoga de hormonale ovariumfunctie chemisch volledig wordt onderdrukt. Ten slotte zijn er nog klinische studies in gang, waarbij de combinatie van anastrozol en tamoxifen wordt vergeleken met anastrozol alleen en met tamoxifen alleen.

Wat de rol zal zijn van andere anti-oestrogenen stoffen zoals toremifen en het zuivere anti-oestrogeen faslodex is op zijn vroegst over 5-10 jaar te voorspellen, aangezien de studies met faslodex op het moment van het schrijven van dit hoofdstuk van start zullen gaan. Het is denkbaar dat middelen als toremifen een rol zullen gaan spelen in chemopreventie van borstkanker (zie hierna).

Hormonale therapie voor gemetastaseerde ziekte

Hormonale therapie zal ook in de komende tien jaar de behandeling van keuze zijn voor patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige borstkanker, gezien het gunstige bijwerkingen profiel, de vaak landurige werkzaamheid en het gemak van toediening (Pritchard, 2000).

Evenals bij de adjuvante therapie zijn er ook voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker aanwijzingen dat op korte termijn tamoxifen van eerste lijns behandeling (initiële behandeling) zal worden verdrongen naar de tweede lijn om plaats te maken voor een der nieuwe tweede generatie aromataseremmers. Diverse studies hebben inmiddels aangetoond, dat een nieuwe aromataseremmer gevolgd door tamoxifen een langere tijd tot progressie van ziekte geeft dan tamoxifen gevolgd door de aromataseremmer. Toremifen lijkt even effectief als tamoxifen bij de behandeling van gemetastaseerde ziekte. Het is (nog) niet duidelijk of de ene SERM beter is dan de andere. Bij gemetastaseerde ziekte zijn de ongewenste lange termijn effecten (zoals bijvoorbeeld het risico op endometriumcarcinoom) niet relevant.

In de komende tien jaar zullen één of meer SERM's hun plaats gaan vinden in de behandeling van gemetastaseerde ziekte, al of niet in combinatie met een der andere, reeds geregistreerde, hormonale middelen, dan wel in combinatie met chemotherapie of een der nieuwere middelen, zoals bijvoorbeeld angiogeneseremmers.

Chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte

Ook in de komende tien jaar zal chemotherapie een belangrijke rol blijven spelen in de behandeling van gemetastaseerde niet (meer) hormoongevoelige borstkanker. Bij snelgroeiende processen zal de conventionele intermitterende intraveneuze chemotherapie waarschijnlijk een belangrijke rol blijven spelen. Combinaties van conventionele chemotherapie met nieuwe middelen zoals bijvoorbeeld trastuzumab zullen wellicht effectiever blijken te zijn dan chemotherapie alleen.

Daarnaast is het te verwachten dat de huidige trend, dat intermitterende intraveneuze therapie meer en meer vervangen wordt door orale therapie met minder bijwerkingen en daardoor een beter behoud van kwaliteit van leven, zal doorzetten. De huidige conventionele criteria voor respons van chemotherapeutica zullen veranderen. Er zal niet alleen gekeken worden naar partiële en complete remissies, maar ook effecten als stabilisatie van ziekte met behoud van kwaliteit van leven zullen belangrijker worden. Vooral van de nieuwe middelen zoals bijvoorbeeld de farnesyltransferase remmers en de angiogenese remmers is het goed denkbaar dat ze chronisch al of niet oraal toegediend gaan worden om de delingsactiviteit van de kanker te onderdrukken, bijvoorbeeld als onderhoudstherapie aansluitend aan conventionele chemotherapie, die gegeven werd om het totale tumorvolumen te verminderen. De therapie zal zich meer en meer gaan richten op beheersing van processen als celdeling en vooral apoptose, wat waarschijnlijk veelal chronische toediening van vooral (en bij voorkeur) orale medicatie met zich mee zal brengen. De patiënt leeft voort zonder dat de tumor echt verdwenen is. Dit kan in de toekomst grote consequenties hebben: mensen sterven niet aan de kanker, maar blijven er lang mee leven door continue behandeling met een combinatie van kankercel-onderdrukkende medicijnen. Op dit moment is nog niet zeker of dit inderdaad haalbaar is. Indien het mogelijk blijkt, dan heeft dat een groot effect op overleving en op kwaliteit van leven. De ongewenste lange termijn effecten van dergelijke middelen worden dan uiterst relevant, maar hierover is nog niets bekend.

De gevolgen voor de kosten van de zorg zullen groot zijn, met name omdat veel nieuwe middelen chronisch (doorgaans in tabletvorm) zullen worden toegediend. Sommige middelen zijn al beschikbaar, zoals trastuzumab, voor andere middelen kan het nog 10 tot 15 jaar duren voordat ze een geaccepteerd deel zullen uitmaken van de behandeling van borstkanker.

De rol van hooggedoseerde chemotherapie met stamcelrescue, momenteel nog een experimentele behandeling voor gemetastaseerde ziekte, zal in de komende tijd verder duidelijk worden. Naar verwachting zal zich hoogstens een zeer beperkt indicatiegebied uitkristalliseren voor geselecteerde gevallen. Waarschijnlijk zal dit echter worden achterhaald door nieuwere ontwikkelingen.

Chemopreventie van borstkanker

Het is bekend dat er een relatie is tussen de spiegels van endogene en exogene hormonen en het ontstaan van borstkanker. Resultaten van recente studies met vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van borstkanker laten zien dat het waarschijnlijk mogelijk is om door interventie met anti-oestrogene stoffen het borstkankerrisico te verminderen.

Vooral draagsters van een van de borstkankergenen (BRCA-1/BRCA-2) zouden zeer gebaat kunnen zijn met een dergelijke benadering, aangezien daarmee wellicht de profylactische mastectomieën (amputatie) overbodig kunnen worden gemaakt. Studies met tamoxifen gegeven aan vrouwen met een verhoogd borstkankerrisico zijn gedaan in de Verenigde Staten, Groot Brittannië en Italië. Eén van deze studies (de Amerikaanse) liet een reductie zien van bijna 50% van het risico op borstkanker van vrouwen die tamoxifen gebruikten in vergelijking met de vrouwen die een placebo hadden gebruikt. Dit werd niet bevestigd door de Britse en de Italiaanse studies. Een mogelijke verklaring voor dit verschil is een verschil in samenstelling van de studiepopulaties van de twee Europese studies en de Amerikaanse studie. Daarnaast was de populatie van de Amerikaanse studie drie- tot vijfmaal zo groot als die van beide Europese studies.

Een punt van zorg is hier vooral het verhoogde risico op het ontstaan van endometriumkanker dat tamoxifen met zich meebrengt. Dat speelt hier een grotere rol dan bij de adjuvante therapie, omdat het hier gaat om in principe gezonde vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker, maar die nog geen borstkanker hebben gehad. Potentiële alternatieven voor tamoxifen zijn raloxifen, dat momenteel al in onderzoek is in vergelijking met tamoxifen, toremifen en sommige van de in ontwikkeling zijnde nieuwere SERM's. Zoals hierboven al aangegeven, zijn over lange termijn bijeffecten van deze stoffen (vrijwel) geen gegevens beschikbaar. Naar verwachting zal dan ook nog veel onderzoek gedurende langere tijd (5-10 jaar) nodig zijn voordat chemopreventie een standaardtherapie zal zijn voor deze categorie vrouwen (zie ook *tekstblok 1.2*).

Het is zeer aannemelijk dat op de lange termijn preventieve medicamenteuze therapie beschikbaar zal zijn voor vrouwen met een hoog borstkankerrisico. Dit betreft naar

Tekstblok 1.2: Tamoxifen ook als preventief middel tegen borstkanker?

Tamoxifen geldt als één van de best werkende geneesmiddelen bij de adjuvante behandeling van borstkanker. Het middel verlaagt zowel de kans om binnen tien jaar borstkanker terug te krijgen als de kans om aan borstkanker te overlijden. Tevens verlaagt tamoxifen de kans om een tumor in de andere borst te ontwikkelen met 30 tot 40%.

Vanwege deze gunstige effecten is de vraag naar voren gekomen of tamoxifen als preventief middel tegen borstkanker kan worden gebruikt. Dit zou met name voor gezonde vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker van belang kunnen zijn. Onlangs is de Amerikaanse Breast Cancer Prevention Trial voortijdig gestopt omdat het beschermend effect van tamoxifen op het borstkankerrisico overtuigend was gebleken (Fisher et al., 1998). Bij de 13.000 deelnemende gezonde vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker werd het risico met 45% verlaagd. Zij behoorden tot de volgende risicogroepen: leeftijd boven 60 jaar, vaak goedaardig knobbeltje in de borst gehad, geen kinderen, menstruatie op jonge leeftijd begonnen en behorend tot families waarin borstkanker veel voorkomt. De helft van de vrouwen kreeg 5 jaar tamoxifen en de andere helft een placebo. In de tamoxifengroep kwamen 85 gevallen van borstkanker voor en in de placebogroep 154 gevallen. In de tamoxifengroep traden meer gevallen van baarmoederkanker, trombose en longembolie op. In tegenstelling tot de Amerikaanse studie werden in een vergelijkbare Britse en Italiaanse studie geen beschermend effect van tamoxifen op het ontstaan van borstkanker waargenomen. Om de preventieve werking van tamoxifen beter te kunnen vaststellen is een langere follow-up periode bij een grotere groep vrouwen nodig. Tevens moeten de bijwerkingen op de lange termijn uitvoerig worden bestudeerd. Volgens de Signaleringscommissie Kanker (Van Leer et al.,1999) is er vanwege de tegenstrijdige onderzoeksresultaten, de ernstige bijwerkingen bij een kleine groep vrouwen en het onvoldoende bekend zijn van de effecten op lange termijn, thans onvoldoende basis voor routinetoepassing van tamoxifen bij gezonde vrouwen.

huidige schatting circa 5-10% van alle borstkankergevallen, maar de kans is groot dat de moleculaire diagnostiek ook een rol gaat spelen in de borstkankerscreening, en ook daarbij veel preciezer gaat aangeven wie wel en wie niet een verhoogd borstkankerrisico heeft dan tot nu toe mogelijk is met de huidige diagnostiek.

1.1.5 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Het is te verwachten, dat naast de conventionele therapieën nieuwe middelen met andere aangrijpingspunten (zie *paragraaf 1.1.3*) zich een vaste plaats in het therapeutisch arsenaal van de medisch-oncoloog zullen verwerven.

Het is tevens denkbaar dat een vorm van gentherapie een plaats in de behandeling van borstkanker zal krijgen, zowel in de preventieve als in de curatieve fase en misschien zelfs in de palliatieve fase. Gentherapie blijft een aansprekend concept en gentherapie lijkt bij kanker kansrijker dan bij veel andere ziekten. De praktische toepassingen moeten echter nog worden ontwikkeld (Borst, 2001); zie ook *hoofdstuk 4 van deel B*.

1.2 Toekomstige farmacotherapie bij borstkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg

I. Wolff, A. van den Berg Jeths

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht. De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van borstkanker kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor borstkanker is voornamelijk de ziekenhuiszorg van belang. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de zorg voor patiënten met borstkanker. Hierbij gaat het met name om ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek, screening, chirurgie en radiotherapie. Ontwikkelingen in chirurgie vallen buiten het kader van dit rapport. Wel wordt in deze paragraaf aandacht besteed aan ontwikkelingen in diagnostiek en screening. Over straling (zowel ten behoeve van diagnostiek als behandeling van kanker) is een aparte toekomstverkenning uitgevoerd (Lembrechts, in druk).

1.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de meest recente gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) voor wat betreft de incidentie en de doodsoorzakenstatistiek van het CBS voor wat betreft de sterftecijfers.

Borstkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Eén op iedere 10 vrouwen krijgt borstkanker en 1 op iedere 22 vrouwen sterft er aan. In 1996 werd bij 9.942 vrouwen borstkanker geconstateerd (Visser et al., 2000). Borstkanker komt ook een enkele keer bij mannen voor. In 1996 bedroeg het aantal nieuwe gevallen van borstkanker bij mannen 60 (Visser et al., 2000). We beperken ons verder tot borstkanker bij vrouwen. De incidentiecijfers per 1.000 vrouwen naar leeftijd staan vermeld in *tabel 1.1*.

In 1988 is gefaseerd gestart met het borstkanker screeningsprogramma in Nederland en een kleine 10 jaar later is de invoering voltooid (in de zin dat de hele doelpopulatie wordt bereikt). De invoering van het bevolkingsonderzoek heeft geleid tot een sterke toename van de incidentie bij vrouwen tussen de 50-69 jaar. De sterke stijging van de incidentie ten gevolge van het bevolkingsonderzoek is van tijdelijke aard door het hoge detectiecijfer in de eerste screeningsronde. Het detectiecijfer in de vervolgronden ligt lager en verwacht wordt dat de incidentie op termijn zal dalen tot rond het niveau van 1989 of iets hoger, omdat internationaal een stijging van de incidentie van borstkanker wordt waargenomen. De incidentie van borstkanker is met 20% gestegen vanaf 1989 tot 1994, maar is in 1995/6 gedaald (Visser et al., 2000). Deze stijging in de incidentie van borstkanker kan behalve aan de invoering van het screeningsprogramma ook voor een deel worden toegeschreven aan veranderingen in risicofactoren zoal de gestegen leeftijd bij de geboorte van het eerste kind, afname van het kindertal, het minder en korter borstvoeding geven en het op jongere leeftijd optreden van de eerste menstruatie (Van Leer et al., 2000).

Prevalentiecijfers voor borstkanker zijn op landelijk niveau niet beschikbaar. Wel is een schatting gemaakt van de prevalentie in 1994 op basis van de gegevens van de kankerregistratie in de IKZ/SOOZ-regio (Zuidoost-Noord-Brabant en Noord-Limburg). Hier is het aantal personen geregistreerd dat nog in leven is op 1-1-1993 en waarbij in de loop van 23 jaar (vanaf de start van de IKZ-registratie) de diagnose borstkanker is gesteld. Op basis hiervan is het aantal vrouwen in Nederland met borstkanker in 1994 geschat op 72.500 (9,3 per 1.000) (Maas et al., 1997). Recentere prevalentiecijfers zijn niet beschikbaar.

In 1998 overleden in Nederland 3.542 vrouwen aan borstkanker (CBS-Doodsoorzakenstatistiek). De (gestandaardiseerde) sterfte aan borstkanker is de afgelopen 20 jaar

Tabel 1.1: Incidentie van borstkanker in 1996 per 1.000 vrouwen naar leeftijd; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994 (Bron: Visser et al., 2000; gegevens bewerkt door RIVM).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Vrouwen	0,00	0,01	0,55	2,51	3,13	3,51	1,24

nagenoeg gelijk gebleven. De laatste jaren lijkt een lichte daling te zijn opgetreden. Deze daling kan echter nog niet aan het screeningsprogramma worden toegewezen, omdat borstkankerscreening niet een dergelijk kortetermijneffect op de sterfte kan hebben. Dankzij het screeningsprogramma wordt borstkanker wel in een vroeger stadium gediagnosticeerd en dit wijst op een gunstig effect op de sterfte aan borstkanker (Van Dijck et al., 2000).

Op basis van de overlevingscijfers van de IKZ/SOOZ-regio kan geconcludeerd worden dat de prognose van borstkanker is verbeterd. In de periode 1955-1986 nam de 10-jaarsoverleving toe van 36% naar 59% (Coebergh et al., 1995). Deze verbetering is zowel toe te schrijven aan vroegere opsporing als aan de behandeling met aanvullende chemotherapie en hormonale therapie die begin jaren 80 op grote schaal werd geïntroduceerd. Dat beide invloeden een rol spelen blijkt uit het feit dat enerzijds het stadium van de ziekte bij diagnose gunstiger is geworden. Daarnaast is ook de overleving voor de afzonderlijke ziektestadia verbeterd (Van Leer et al., 2000).

De totale kosten van zorg voor vrouwen met borstkanker zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 252 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,4% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar zorgsector staat vermeld in *tabel 1.2*.

Tabel 1.2: Kosten van gezondheidszorg voor vrouwen met borstkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan	
- klinische verrichtingen	20,4
- verpleegdagen	84,2
- dagbehandeling	1,4
- polikliniek	28,0
Categorale ziekenhuizen	16,3
Huisartsenzorg	3,2
Paramedische zorg	0,8
Kruiswerk[a]	12,9
Extramurale farmaceutische hulp	29,6
Verzorgingshuizen[b]	5,4
Verpleeghuizen	13,7
Preventieve zorg	36,2
Totaal	*252,1*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

1.2.2 Gevolgen voor de behandeling en preventie van borstkanker

Adjuvante therapie

Adjuvante systemische therapie voor borstkanker is een behandeling met chemotherapie en/of hormonale therapie, die wordt gegeven als aanvulling op de primaire locoregionale behandeling. Het oogmerk is eventueel aanwezige, maar nog niet vast te stellen uitzaaiingen op afstand (micrometastasen) te elimineren. De kans op micrometastasen is niet voor elke patiënt met borstkanker gelijk en daarmee verschilt de prognose per patiënt. Dit heeft consequenties ten aanzien van de beslissing voor het wel of niet geven van een adjuvante behandeling. Op basis van het effect op de 10-jaarsoverleving is er recentelijk een richtlijn opgesteld voor de adjuvante systemische therapie voor patiënten met resectabel mammacarcinoom. Voor de aanbevolen behandeling per patiëntencategorie wordt verwezen naar deze richtlijn (Bontenbal et al., 2000). Belangrijke elementen die een rol spelen bij het maken van de keuze van behandeling (chemotherapie of hormonaal dan wel beide sequentieel, of geen adjuvante behandeling) zijn onder andere de leeftijd, pre- of postmenopauze, het wel al dan niet aanwezig zijn van lymfekliermetastasen in de oksel en het wel of niet oestrogeengevoelig zijn van de tumor. Voor patiënten met borstkanker zonder lymfekliermetastasen in de oksel zijn additionele (tumorgebonden) prognostische factoren van belang, met name de grootte van de tumor, histopathologische kenmerken, differentiatiegraad, kerngradering en de Mitotische Activiteits Index.

Het is te verwachten dat op basis van nieuwe onderzoeksresultaten behandelrichtlijnen als deze met regelmaat aangepast moeten worden. Nieuwe onderzoeksresultaten kunnen leiden tot verschuiving in de keuze van de chemotherapie of de hormonale therapie, dan wel kunnen er verschuivingen optreden in de categorie patiënten die in aanmerking komt voor behandeling.

De geraadpleegde experts verwachten dat de selectiecriteria voor behandeling met adjuvante (chemo)therapie in de komende 10 jaar zullen worden aangescherpt. Naar verwachting komen er in de toekomst nieuwe factoren voor de selectiecriteria bij, waardoor er nog specifieker kan worden gedifferentieerd en patiënten met een hoog risico nauwkeuriger kunnen worden geïdentificeerd (onder andere met behulp van de DNA-micro-array techniek). Het doel van deze aanscherping van de selectiecriteria is het voorkomen van onnodige behandelingen. De verwachting is dat hierdoor het aantal te behandelen patiënten zal stabiliseren (na een toename over de afgelopen periode) of licht zal afnemen. Op dit moment wordt de leeftijdsgrens van 70 jaar gehanteerd voor de adjuvante chemotherapie, omdat er maar weinig studieresultaten zijn voor patiënten ouder dan 70 jaar en het effect van adjuvante chemotherapie afneemt met het klimmen van de leeftijd. Mogelijk wordt deze leeftijdsgrens in de toekomst gedifferentieerd bijgesteld indien blijkt dat patiënten met bepaalde tumorkarakteristieken ook boven de 70 jaar baat hebben bij de chemotherapie of indien er minder belastende therapieën worden ontwikkeld. Ook wordt de verwachting uitgesproken dat de doelgroep van de adjuvante chemotherapie binnenkort kan worden uitgebreid met jonge vrouwen (onder de 35-40 jaar) ongeacht de tumorkenmerken, gezien het hoge risico dat deze patiënten hebben.

Naar verwachting resulteert dit in een winst in overleving voor deze patiëntengroepen.

Op dit moment is tamoxifen het belangrijkste middel (middel van eerste keus) in de adjuvante hormonale behandeling. Er wordt onderzoek gedaan met andere middelen ter vervanging van tamoxifen, met name andere SERM's (raloxifen, toremifen en faslodex en nog nieuwere SERM's) en aromataseremmers. De geraadpleegde experts verwachten niet dat er een verschuiving naar raloxifen of toremifen zal plaatsvinden in de adjuvante setting. Mogelijk kan er in de toekomst wel een verschuiving naar andere, nieuwere SERM's optreden, indien deze effectiever blijken, maar hier is nog onvoldoende over bekend om uitspraken over te kunnen doen. Ook de verschuiving van tamoxifen naar aromataseremmers is goed mogelijk, maar nog onzeker zolang de studies hiermee niet zijn afgerond. Gezien de krachtige plaats van tamoxifen zullen de studieresultaten voor deze middelen zeer goed moeten zijn.

Voor de adjuvante chemotherapie wordt een verschuiving verwacht in de richting van de taxanen. Dit zal naar verwachting resulteren in een verbetering van de (ziektevrije) overleving, maar de geraadpleegde experts verwachten dat deze winst in overleving gering zal zijn, zoals er telkens met nieuwe chemotherapeutica maar kleine vooruitgang wordt geboekt. De druk om taxanen in de adjuvante setting toe te passen is hoog. In Amerika is een combinatie met taxanen reeds standaardbehandeling.

De experts spreken de verwachting uit dat de orale toedieningsvormen van de taxanen een belangrijke plaats gaan krijgen, met name omdat deze gecombineerd kunnen worden met andere vormen van therapie, zoals immunotherapie en de nieuwe klassen van middelen zoals de angiogeneseremmers. De oraal toegediende taxanen geven mogelijk ook minder bijwerkingen waardoor dit een positief effect heeft op de kwaliteit van leven.

Behandeling van de gemetastaseerde ziekte

De eerstekeusbehandeling van patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige borstkanker is nu nog tamoxifen. De derde generatie aromataseremmers hebben inmiddels hun intrede gedaan, maar nu nog met name in de tweede lijn (vervolgbehandelingen) na tamoxifen. Mogelijk gaat dit in de toekomst omdraaien: eerst behandeling met een aromataseremmer eventueel gevolgd door tamoxifen, indien dit inderdaad een langere tijd tot progressie geeft. Ook kunnen combinaties met andere therapieën mogelijk worden. Op dit moment is nog niet aangetoond dat de ene SERM beter is dan de andere. Bij gemetastaseerde borstkanker speelt een verhoogd risico op endometriumcarcinoom geen rol bij de keuze van de behandeling, gezien de beperkte levensverwachting.

Voor de chemotherapie behandeling van patiënten met gemetastaseerde, niet (meer) hormoongevoelige borstkanker verwachten de geraadpleegde experts weinig verschuivingen. Wel zullen voor deze groep patiënten de nieuwe klassen van middelen, zoals de angiogenese remmers en de farnesyltransferase remmers, indien deze inderdaad toegepast kunnen gaan worden in de praktijk, belangrijk kunnen worden. Deze nieuwe middelen komen waarschijnlijk als aanvulling op de huidige chemotherapie. Met chemotherapie wordt het tumorvolume gereduceerd en met de nieuwe middelen kan vervolgens mogelijkerwijs het opnieuw uitgroeien van de tumor worden onderdrukt. De consequenties voor de behandeling, de overleving en de kwaliteit van leven kunnen groot zijn,

maar zijn nog zeer onzeker. Indien de optimistische verwachtingen uitkomen, betekent dit dat de tumor langdurig onderdrukt kan worden door continue behandeling met deze middelen. Hierdoor wordt borstkanker een chronische ziekte. Het zal echter nog geruime tijd duren voordat de effecten van deze nieuwe middelen duidelijk worden.

Chemopreventie van borstkanker

Op dit moment wordt tamoxifen in Nederland nog niet preventief gebruikt, met name vanwege het risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom, maar ook op trombose. Dit is voor de preventie belangrijk, omdat het gaat om het behandelen van gezonde vrouwen. Raloxifen dat op dit moment in Amerika wordt onderzocht voor preventieve toepassing geeft theoretisch geen verhoogde proliferatie van het endometrium, maar wel een verhoogd risico op trombose, waardoor het ook niet geschikt zal zijn voor chemopreventie. De geraadpleegde experts verwachten dat men in Nederland pas over zal gaan op chemopreventie van borstkanker indien er een middel beschikbaar komt dat nauwelijks nadelige bijwerkingen heeft op de middellange termijn. Indien een dergelijk middel beschikbaar komt, zal dit naar verwachting alleen gebruikt gaan worden door vrouwen met een ernstige erfelijke belasting om op die manier profylactische mamma-amputatie te kunnen voorkomen. Dit betreft 3-5% van de borstkankerpatiënten.

Geconcludeerd kan worden dat voor de behandeling en de gezondheidstoestand van patiënten met borstkanker met name de ontwikkeling van de geheel nieuwe klassen van middelen die de tumoruitgroei na de behandeling met chemotherapie onderdrukken, van groot belang kan worden. Deze ontwikkeling is echter nog heel onzeker. Van de ontwikkelingen in de adjuvante setting worden vooralsnog geen grote verbeteringen voor de gezondheidstoestand verwacht. Ook op het gebied van de chemopreventie van borstkanker zijn de verwachtingen heel terughoudend en kritisch.

1.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Gevolgen voor ziekenhuiszorg

- Diagnostiek
De nieuwe diagnostische technieken, zoals de DNA micro-array techniek, die het mogelijk maken om een nauwkeuriger selectie te maken van patiënten die baat hebben bij adjuvante therapie zullen naar verwachting duur zijn. Ondanks de verwachte besparing op onnodige behandelingen, zullen de netto kosten waarschijnlijk stijgen.

- Chemotherapie
De geraadpleegde experts geven aan dat indien de lopende studies aanleiding zijn tot het toepassen van de taxanen als adjuvante chemotherapie, dit in eerste instantie zal leiden tot organisatorische (capaciteits) problemen voor de ziekenhuiszorg. Dit betekent namelijk een forse uitbreiding van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze behandeling. De taxanen dienen in het ziekenhuis te worden toegediend vanwege de

toxiciteit. Toediening duurt minimaal 3 uur. Ook zal deze uitbreiding forse financiële consequenties hebben voor het intramurale budget dat voor deze middelen reeds onder druk staat. Mogelijk dat de orale toedieningsvormen van de taxanen ten laste van het extramurale budget kunnen komen, maar dit zal afhankelijk zijn van beleidskeuzes.

- Nieuwe klassen van middelen
Indien deze middelen voorhanden komen, zullen deze naar verwachting van de geraadpleegde experts zeer kostbaar zijn. Het zijn middelen die aan de huidige behandeling worden toegevoegd en niet andere behandelingen vervangen. Tevens verlengt behandeling met deze middelen de behandelingsduur. Het geneesmiddelengebruik zal door deze ontwikkeling dus fors kunnen toenemen. Deze middelen zullen in de thuissituatie toepasbaar moeten worden (gezien het doel en de duur van de behandeling). Dit kan mogelijk betekenen dat ze niet ten laste van het ziekenhuisbudget maar ten laste van het extramurale budget komen. Dit zal wederom afhankelijk zijn van beleidskeuzes. Een enkel middel uit deze klasse, zoals trastuzumab komt naar verwachting al op korte termijn ter beschikking. Vele andere zijn nog in een vroeg stadium van onderzoek en komen mogelijk pas over een termijn van 15 jaar beschikbaar.

Screening

Recentelijk is besloten om de leeftijdsgrens voor deelname aan het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker te verhogen van 70 jaar naar 76 jaar. Deze uitbreiding zal in eerste instantie resulteren in een toename van de incidentie bij deze groep vrouwen. Al jarenlang is de discussie gaande over de vraag of screening ook effectief is bij vrouwen tussen de 40 en 49 jaar. De Signaleringscommissie Kanker is evenals de Gezondheidsraad van mening dat het nut van screening op jonge leeftijd nog niet wetenschappelijk bewezen is. Er is dus vooralsnog geen reden om de leeftijdsgrens binnen het bevolkingsonderzoek te verlagen (Van Leer et al., 2000). Inmiddels zijn er door de UICC (International Union Against Cancer) plannen ontwikkeld voor een nieuw onderzoek naar het effect van screening bij vrouwen voor de menopauze (Eurotrial-40). De vraag is of de geringe overlevingswinst (door de lagere incidentie en de lagere effectiviteit van de screeningstechniek in deze groep) opweegt tegen de nadelen zoals overdiagnostiek, psychische belasting en de kosten (Van Leer et al., 2000).

Geconcludeerd kan worden dat voor de kosten van de behandeling van borstkanker de nieuwe diagnostische technieken en de nieuwe klassen van middelen de meeste impact zullen hebben. Een snelle introductie van middelen die langdurige toediening in het ziekenhuis behoeven, zoals de eventuele uitbreiding van de indicatie van de taxanen naar de adjuvante setting kan tot capaciteits- en budgettaire problemen in de ziekenhuiszorg leiden.

Literatuur

Bontenbal M, Nortier JWR, Beex LVAM, et al. Adjuvante systemische therapie voor patiënten met resectabel mammacarcinoom; richtlijn van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 984-989.

Borst P. Gentherapie. NRC-Handelsblad 13 januari 2001, Katern Onderwijs &Wetenschap.

Coebergh JWW, Heijden LH van der, Jansen-Heijnen MLG. Cancer incidence and survival in the South East of The Netherlands 1955-1994. IKZ, Eindhoven, 1995.

Dijck JAAM van, Hendriks JHCL, Holland R, Schouten LJ, Verbeek ALM. Veranderde stadiumverdeling van borstkanker sinds de invoering van de landelijke screening; onderzoek over de periode 1989-1995. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 1119-1123.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-1467.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-942.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388.

Fry DW. Site-directed irreversible inhibitors of the erbB family of receptor tyrosine kinases as novel chemotherapeutic agents for cancer. Anticancer Drug Des 2000; 15: 3-16.

Gibbs JB: Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signaling. J Clin Invest 2000; 105: 9-13.

Gradishar WJ, Jordan VC. Clinical potential of new antiestrogens. J Clin Oncol 1997; 15: 840-852.

Hortobagyi GN. Developments in Chemotherapy of Breast Cancer. Cancer 2000; 88(12 Suppl): 3073-3079.

Jordan VC. Chemoprevention of Breast Cancer. ASCO Educational Book, Spring 2000: 610-614.

Leer EM van, Cleton FJ, Leeuwen FE van (eindred.). Signaleringsrapport Kanker 1999. Amsterdam: Nederlandse Kankerbestrijding/KWF, 1999.

Lembrechts J. Straling bij diagnose en behandeling van enkele dominante vormen van kanker: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. RIVM rapport nummer 605910 006. Bilthoven: RIVM (in druk).

LETB (Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker). Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland (V). Rotterdam: EUR-iMGZ, 1996.

Lien EA, Lonning PE. Selective estrogen receptor modifiers (SERMs) and breast cancer therapy. Cancer Treat Rev 2000; 26: 205-227.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Munster PN, Hudis CA. Role of Taxanes in Adjuvant Therapy. Cancer Investigation 2000; 18: 32-38.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Pritchard KI. Current and future directions in medical therapy for breast carcinoma: endocrine treatment. Cancer 2000; 88 (12 Suppl): 3065-3072.

Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. Cancer J Sci Am 1998; 4 (Suppl 1): S8-S14.

Rodenhuis S, Huitema AD, Dam FS van, Vries EG de, Beijnen JH. High-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in the adjuvant treatment of breast cancer. Cancer J Sci Am 2000; 6 (Suppl. 2): S125-130.

Schirner M. Antiangiogenic chemotherapeutic agents. Cancer and Metastasis Review 2000; 19: 67-73.

Shay JW. Telomerase in cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer J Sci Am 1998; 4 (Suppl 1): S26-S34

Sikic BI. Pharmacologic approaches to reversing multidrug resistance. Semin Hematol 1997; 34 (4 Suppl 5): 40-47

Stebbing J, Copson E, O'Reilly S. Herceptin (trastuzumab) in advanced breast cancer. Cancer Treat Rev 2000; 26: 287-290.

Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijck JAAM van (eds.). Incidence of Cancer in the Netherlands. 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.

Voogd AC, Rutgers EJT, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. Borstkanker. In: Maas IAM et al. (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 241-252.

Yip D, Ahmad A, Karapetis CS, Hawkins CA, Harper PG. Matrix metalloproteinase inhibitors: applications in oncology. Invest New Drugs 1999; 17: 387-399.

2 LONGKANKER

Samenvatting

Longkanker (longcarcinoom) is de vorm van kanker in Nederland met de hoogste sterfte. In 1998 overleden 8.646 patiënten aan longkanker. Het kleincellig longcarcinoom onderscheidt zich van het niet-kleincellig longcarcinoom door snelle groei en vroege uitzaaiing. De symptomen van longcarcinomen zijn afhankelijk van hun lokalisatie en uitbreiding. Longkanker wordt vaak laat gediagnosticeerd, omdat klachten van het longcarcinoom zich pas voordoen, wanneer de ziekte aanzienlijk is voortgeschreden.

Voor de behandeling van longcarcinomen wordt in het algemeen gekozen uit chirurgische verwijdering, radiotherapie, chemotherapie of combinaties hiervan. Bepalend voor de keuze van behandeling zijn het onderscheid tussen niet-kleincellig en kleincellig longcarcinoom, de plaats en de uitgebreidheid (stadium) van de tumor en de algehele conditie van de patiënt. Het is niet goed mogelijk om de effecten van de verschillende behandelingsmodaliteiten los van elkaar te beschouwen. Gezien echter het doel van dit rapport, krijgt chemotherapie de meeste aandacht.

Er zijn zes groepen cytotoxische middelen (cytostatica) te onderscheiden, die worden toegepast bij longkanker: alkylerende stoffen, antimetabolieten, antimitotische cytostatica, topo-isomerase remmers, cisplatine en analogen, en antitumor-antibiotica. Voor de behandeling wordt er met name gebruik gemaakt van combinaties van verschillende cytostatica. Bij voorkeur worden combinaties van cytostatica met een verschillend werkingsmechanisme en met zo weinig mogelijk 'overlap' van de toxische bijwerkingen gebruikt. Behandelschema's verkeren voortdurend in ontwikkeling. Op dit moment zijn er meerdere chemotherapiecombinaties, die voldoen aan het predikaat 'standaardbehandeling'.

Bij de toekomstverwachtingen voor de komende 10 jaar gaat het bij longkanker om nieuwe sensitieve diagnostische technieken, om een nadere plaatsbepaling van recent beschikbaar gekomen cytostatica en de ontwikkeling van nieuwe klassen van kankerremmende middelen:

- Met name de nieuwe diagnostische techniek 'low-dose spiral computed tomography' zal waarschijnlijk op korte termijn kunnen gaan bijdragen aan het vroeger opsporen van longcarcinomen.
- Verwacht wordt dat op korte termijn bredere toepassing van de positron emissie tomografie (PET-scan) zal resulteren in een betere stadiëring van de tumor en daarmee in een nauwkeuriger selectie van de longkankerpatiënten voor de verschillende behandelingsmodaliteiten (met name chirurgie).
- De laatste 5 jaar zijn er verschillende nieuwe cytostatica ter beschikbaar gekomen. Sommigen daarvan hebben in combinatie met platinumverbindingen al een plaats verworven in de dagelijkse praktijk (gemcitabine, taxoïden, vinorelbine). In het streven naar effectievere en beter verdraagbare chemotherapie worden deze middelen getest in nieuwe combinaties en soms ook als 'single agent'. Met name de uitgesproken bijwerkingen van cisplatine is een belangrijke reden voor deze ontwikkeling. Er zijn ook middelen, zoals de nieuwe topo-isomerase remmers waarvan de plaats in de behandeling nog niet duidelijk is.
- Er wordt veel onderzoek gedaan naar middelen, die niet onder de categorie van klassieke chemotherapeutica vallen, maar op een andere manier het longcarcinoom zouden kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld via blokkade van de celcyclus, metastasering of angiogenese (de bloedvatontwikkeling naar en in de tumor). Veel van deze cytostatische middelen bevinden zich nog in fase 1 onderzoek. Deze middelen richten zich met name op het voorkomen van het opnieuw uitgroeien van de tumor en zouden wellicht als onderhoudstherapie gegeven kunnen worden nadat er eerst met bijvoorbeeld klassieke chemotherapie een respons is bereikt.

Voor de lange termijn (10-20 jaar) zouden de ontwikkelingen op het gebied van de gentherapie gevolgen kunnen hebben voor de behandelingsmogelijkheden van longkanker.

Waarschijnlijk wordt geacht dat door toepassing van de nieuwe diagnostische technieken (waarmee screeningsprogramma's voor de risicogroepen binnen bereik komen), de betere stadiëringstechnieken en gebruik van chemotherapie in vroege stadia enige overlevingswinst te behalen valt via een waarschijnlijk bescheiden stijging van het curatiepercentage. Een en ander betekent wel dat er meer patiënten in aanmerking zullen komen voor chemotherapie.

Het is niet uitgesloten dat de traditioneel op platinumverbindigen gebaseerde chemotherapie op termijn kan worden vervangen door equipotente maar minder toxische combinaties. De kans dat er chemotherapie combinaties worden gevonden,

die beduidend effectiever zijn dan de huidige wordt niet groot geacht. Op deze manier lijkt de kans op het behalen van overlevingswinst klein.

De nieuwe klassen van cytostatische middelen zouden door het onderhouden van een respons/het voorkomen van uitgroei van tumor de overleving wel gunstig kunnen beïnvloeden.

De gesignaleerde ontwikkelingen zullen zeer waarschijnlijk resulteren in hogere kosten voor poliklinische zorg, met name door de kosten van de nieuwe middelen. Door de betere stadiëring zal wel onnodige chirurgie kunnen worden voorkomen. Het streven naar minder toxische chemotherapeutische schema's zal naar alle waarschijnlijkheid leiden tot een verschuiving van chemotherapeutische behandelingen van de kliniek naar de polikliniek.

2.1 Farmacotherapie bij longkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen

N. van Zandwijk

2.1.1 Inleiding

Longkanker (longcarcinoom) is de vorm van kanker in Nederland met de hoogste sterfte. Deze ziekte wordt al vele jaren in twee groepen verdeeld: één met niet-kleincellige en een andere met kleincellige karakteristieken. Dit is een globaal onderscheid, dat met name voor de therapiekeuze van belang is. Ook in de nieuwste classificatie is het onderscheid niet-kleincellig/kleincellig longcarcinoom blijven bestaan (Travis et al., 1999). In 1996 bestond 18% van het aantal nieuwe gevallen van longkanker uit kleincellig longcarcinoom. Het niet-kleincellig longcarcinoom wordt als verzamelterm gebruikt en is onder te verdelen in het plaveiselcelcarcinoom (33%), het adenocarcinoom (23%) en het grootcellig ongedifferentieerd carcinoom (13%). Van 13% van de nieuwe gevallen was het morfologisch type niet bekend (Visser et al., 2000). Het kleincellig longcarcinoom onderscheidt zich van het niet-kleincellig longcarcinoom door snelle groei en vroege uitzaaiing.

Het grootste deel van de longcarcinomen is centraal gelegen, d.w.z. in of nabij de vertakkingen van de grote luchtwegen (m.n. het kleincellig longcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom). Het adenocarcinoom blijkt nogal eens in de periferie van de long te zijn gelegen. Het merendeel van de longcarcinomen gaat uit van het slijmvlies c.q. de slijmvormende klieren van de luchtwegen (bronchiaalboom). De symptomen van longcarcinomen zijn afhankelijk van hun lokalisatie en uitbreiding. Centraal in de luchtwegen gelegen tumoren geven eerder klachten dan tumoren, die perifeer in de long gelokaliseerd zijn. Toch blijft ook in het eerste geval de diagnose longkanker een late, omdat klachten van het longcarcinoom zich pas voordoen, wanneer de ziekte aanzienlijk is voortgeschreden.

Vroegdiagnostiek

Recent is er hernieuwde aandacht voor vroegdiagnostiek van longkanker ontstaan. In het verleden heeft een aantal screeningsstudies (waaronder de Memorial Sloan-Kettering-, Johns Hopkins- en Mayo Lung Cancer-projecten) geen overtuigende overlevingswinst laten zien van periodiek röntgen- en sputumonderzoek bij personen met verhoogd risico (Strauss, 1997). De laatste jaren wordt er steeds meer kritiek gehoord over de opzet en uitkomsten van deze studies (Strauss, 1998). Zie verder *paragraaf 2.1.3*.

Ziektestadia

De indeling in ziektestadia is gebaseerd op de aanwezigheid van uitzaaiingen in de lymfeklieren en op afstand. Bij het *niet-kleincellig longcarcinoom* wordt onderscheiden een 'localized', een 'locally advanced' en een 'metastatic' stadium. Bij de traditionele diagnostiek blijken de nieuwe patiënten zich steeds evenredig over deze drie stadia te verdelen (d.w.z. 1/3 'localized', 1/3 'locally advanced' en '1/3 metastatic'). Maar bij intensievere diagnostiek worden er meer voortgeschreden en gemetastaseerde tumoren vastgesteld. In het algemeen kan gesteld worden dat de behandeling van patiënten met een 'localized' stadium gericht is op genezing via een operatie (Goldstraw, 2000). Bij ziekte die reeds 'locally advanced' is blijkt in een beperkt percentage (10-20%) curatie mogelijk via combinatiebehandeling (bijvoorbeeld chemotherapie gevolgd door operatie of radiotherapie). Het grootste deel van deze patiënten wordt later dus geconfronteerd met een terugkerend ziektebeeld. Bij patiënten met een gemetastaseerd ziektebeeld is de (gemiddelde) levensverwachting beperkt (<1 jaar) en kan systemische therapie (chemotherapie) in een geselecteerde groep patiënten enige levensverlenging en symptoomverlichting brengen.

Het *kleincellig longcarcinoom* wordt onderverdeeld in een zogenaamd 'limited' (gelokaliseerd) en een 'extensive' (met uitzaaiingen op afstand) stadium. In 1996 betrof de diagnose voor 38% van de nieuwe patiënten limited en voor 41% extensive. Voor de overige patiënten was het stadium onbekend (incidentiegegevens Nederlandse Kanker Registratie). Van de patiënten met limited disease geneest een kleine groep (10-20%), bij extensive disease is curatie zeer zeldzaam (<2%). *Tekstblok 2.1* geeft meer details over het stadiëringsonderzoek.

Tekstblok 2.1: Stadiëringsonderzoek bij longkanker.

Computer tomografische opnames (CT) van de borstkas en de bovenbuik behoren bij het standaard beeldvormend onderzoek voor het longcarcinoom. Bij de meeste patiënten voor wie chirurgische behandeling wordt overwogen, wordt daarnaast een mediastinoscopie verricht. Deze kijkoperatie waarbij de mediastinale klierstations (klierstations in de ruimte tussen de longen) worden gebiopteerd, is nog steeds de standaard om te beoordelen of een patiënt primair chirurgisch behandeld kan worden. Sinds enige jaren heeft de PET ('positron emissie tomografie')-scan zijn intrede gedaan en ook in Nederland zijn hiermee goede ervaringen opgedaan. Zo blijkt de PET gevoeliger en nauwkeuriger dan de CT bij het detecteren van kliermetastasen en metastasen op afstand (Pieterman et al., 2000). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat PET, wanneer vroeg in het stadiëringsonderzoek toegepast, een nauwkeuriger selectie van patiënten zou kunnen maken en aldus nutteloze behandeling (bijvoorbeeld chirurgie) zou kunnen voorkomen (Comans et al., 2000).

Therapiekeuzen

Voor de behandeling van longcarcinomen wordt in het algemeen gekozen uit chirurgische verwijdering, radiotherapie, chemotherapie of combinaties hiervan. Een zeer selecte patiëntengroep komt in aanmerking voor fotodynamische therapie. Bepalend voor de keuze van behandeling zijn het onderscheid tussen niet-kleincellig en kleincellig longcarcinoom, de plaats en de uitgebreidheid (stadium) van de tumor en 'last but not least' de algehele conditie van de patiënt. Uit cijfers van de Nederlandse Kanker Registratie blijkt dat van alle in 1996 nieuw gediagnosticeerde patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom 9% met chemotherapie als primaire therapie is behandeld. Van de patiënten met een kleincellig longcarcinoom ontving bijna 80% chemotherapie als primaire behandeling (Damhuis et al., 2000; Van Meerbeeck et al., 2000). In *tekstblok 2.2* staat toegelicht in welke situatie voor welke therapeutische aanpak wordt gekozen.

Tekstblok 2.2: Therapiekeuzen bij longkanker.

Niet-kleincellig longcarcinoom
Bij het niet-kleincellig longcarcinoom is volledige chirurgische verwijdering van de primaire tumor, eventueel met medeneming van aangetaste lymfeklieren, de meest effectieve behandeling. Een belangrijk criterium om niet (primair) tot een operatie over te gaan is de aanwezigheid van aangetaste lymfeklieren in de ruimte tussen de longen (mediastinum). Indien er ondanks vooronderzoek bij operatie toch aangetaste lymfeklieren worden gevonden, blijkt de kans op lokaal recidief gunstig te worden beïnvloed door radiotherapie. Die radiotherapie heeft echter geen aantoonbaar effect op de overleving.

Bij contra-indicaties voor chirurgie wordt in opzet curatieve radiotherapie aangeboden. Hoewel in Nederland nog weinig toegepast, maken verbeterde (3-dimensionele) planningstechnieken en geavanceerde fractioneringsschema's het thans mogelijk longtumoren nauwkeuriger en veiliger met een hogere bestralingsdosis (d.w.z. effectiever) te behandelen (Sause, 2000).

Pre-operatieve radiotherapie wordt toegepast bij de selecte groep patiënten met tumoren in de longtop met doorgroei in de omliggende structuren. De overlevingswinst van deze voorbestraling is niet exact bekend. Het geringe aantal patiënten, dat zich jaarlijks met een dergelijke tumor presenteert, heeft vergelijkend onderzoek steeds in de weg gestaan.

Terwijl de waarde van post-operatieve chemotherapie bij het niet-kleincellig longcarcinoom nog steeds onderwerp van onderzoek is, wordt pre-operatieve chemotherapie steeds meer toegepast (Ginsberg, 2000). Vergelijkend onderzoek naar de toegevoegde waarde van pre-operatieve chemotherapie bij patiënten met een 'locally advanced' niet-kleincellig longcarcinoom heeft in drie studies, met helaas beperkte patiëntenaantallen, hiervan overlevingswinst laten zien. Franse onderzoekers leverden recent de suggestie dat het voordeel van pre-operatieve chemotherapie het grootst zou zijn voor patiënten met een ziekte die zich nog niet naar het mediastinum had uitgebreid (Depierre et al., 1999).

Combinaties van chemotherapie en radiotherapie (bij patiënten met een locoregionaal zodanig voortgeschreden ziektebeeld, dat chirurgische behandeling sowieso niet meer in aanmerking komt) hebben ook een overlevingsvoordeel ten opzichte van radiotherapie alleen laten zien (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995). Voor patiënten in een relatief goede conditie wordt de combinatie chemo- en radiotherapie als de standaard beschouwd. Er is een veelheid van combinaties mogelijk, reden waarom dergelijke behandelingen frequent protocollair worden gegeven.

Chemotherapie bij het (op afstand) gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom (stadium IV) is gericht op een bescheiden symptoomverlichting (palliatie) en levensverlenging. Het is zeldzaam dat patiënten via chemotherapie langdurige overleving bereiken (1-2%). Nu de resultaten van chemotherapie geleidelijk aan iets verbeteren, ontstaat ook belangstelling voor hernieuwde behandeling (met andere cytostatica) wanneer het ziektebeeld recidiveert (veelal tweedelijns behandeling genoemd).

Een behandelvorm, die de laatste jaren bij het niet-kleincellig longcarcinoom is uitgetest, is fotodynamische therapie (PDT). Deze lokale behande-

ling heeft als bijkomend voordeel dat de schade aan het omliggende (gezonde) weefsel beperkt blijft. In eerste instantie werd PDT alleen gebruikt als palliatie bij vergevorderde tumoren. De beste resultaten bleken echter te worden behaald bij vrij zeldzame patiënten met vroeg gediagnosticeerde oppervlakkige tumoren. PDT is een goed alternatief voor chirurgie bij een zeer selecte groep patiënten. Deze groep is zo klein dat een effect op de prevalentie en sterfte te verwaarlozen is (Bergman et al., 1997).

Kleincellig longcarcinoom
Behandeling van het kleincellig longcarcinoom bestaat allereerst uit chemotherapie, omdat dit type tumor, dat in het overgrote deel der gevallen zeer gevoelig is voor cytostatica, al in een zeer vroeg stadium gemetastaseerd is.

Bij patiënten met limited disease wordt sedert het begin van de jaren 90 chemotherapie in combinatie met radiotherapie geadviseerd, omdat een meta-analyse had laten zien dat de toevoeging van radiotherapie resulteert in enige overlevingswinst (Pignon et al., 1992). De laatste jaren bestaat de neiging om de radiotherapie steeds vroeger in het behandelingstraject te geven. In zeldzame gevallen (bij kleine tumoren zonder mediastinale lymfekliermetastasen) is operatieve behandeling (gevolgd door chemo- en/of radiotherapie) van het kleincellig longcarcinoom aangewezen.

De behandeling van patiënten met extensive disease bestaat alleen uit chemotherapie en wordt gekenmerkt door een goede initiële respons met symptoomverlichting. Helaas volgt het recidief in de meeste gevallen binnen één jaar.

Duidelijk is dat het niet goed mogelijk is om de effecten van de meest frequent gebruikte behandelingsmodaliteiten (chirurgie, radiotherapie, chemotherapie) los van elkaar te beschouwen. Gezien echter het doel van dit rapport wordt in de volgende paragraaf separaat ingegaan op chemotherapie als behandelingsmodaliteit. Er is sprake van een toename van combinatiebehandelingen waarin veelvuldig chemotherapie wordt toegepast, alsook van een toename van palliatieve chemotherapeutische behandelingen.

2.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Cytostatica (cytotoxische middelen is feitelijk een betere benaming) remmen de celdeling en dus ook celwoekering, doordat zij ingrijpen in voor de cel essentiële processen, veelal door interactie met DNA. Een behandeling met cytostatica gaat in het algemeen gepaard met verschijnselen van toxiciteit, omdat deze middelen geen onderscheid maken tussen tumor- en normale (‘gezonde’) cellen. De toxiciteit van de verschillende cytostatica is variabel en onder meer afhankelijk van de dispositie en de metabole omzetting van de middelen in het lichaam en de eliminatie via de nieren en de lever. Vooral de structuren in het lichaam die bekend zijn om hun snelle cel ‘turn over’, zoals bijvoorbeeld beenmerg, huid en het slijmvlies van het maag-darmkanaal, zijn extra gevoelig voor cytostatica. Het beenmerg blijkt bij chemotherapie vaak een beperkende factor. Frequente bijwerkingen van cytostatica (combinaties) door effecten op beenmerg, huid en slijmvliezen, nieren en zenuwstelsel zijn infectie, vermoeidheid (anemie), haaruitval, pijnlijke mond en slikklachten, diarree, verminderde nierfunctie, misselijkheid, braken en zenuwpijn aan voeten en handen.

Er zijn zes groepen cytostatica te onderscheiden, die worden toegepast bij longkanker: alkylerende stoffen, antimetabolieten, antimitotische cytostatica, topo-isomerase remmers, cisplatine en analogen, en antitumor-antibiotica. Hierna volgt een korte toelichting op elke groep.

Alkylerende stoffen

Hieronder vallen de stikstofmosterd-derivaten cyclofosfamide en ifosfamide. Deze stoffen ontlenen hun activiteit aan het aangaan van specifieke verbindingen (alkylering) met eiwitten en nucleïnezuren. Door het veroorzaken van dwarsverbindingen tussen de twee complementaire DNA-strengen wordt het proces van DNA-verdubbeling verstoord. Ifosfamide wordt zowel bij de systemische behandeling van het kleincellig als het niet-kleincellig longcarcinoom gebruikt. Bij het niet-kleincellig longcarcinoom heeft ifosfamide altijd tot de actiefste middelen behoord.

Antimetabolieten

Antimetabolieten zijn stofwisselingsproducten, waarin kleine veranderingen in de moleculaire structuur zijn aangebracht, waardoor zij de biosynthese of de functie van nucleïnezuren verstoren. De vorming van nieuw DNA, nodig voor de celdeling, of RNA wordt daardoor geremd. Tot deze groep behoort in de eerste plaats gemcitabine (2',2'-difluorodesoxycytidine). Gemcitabine werd in het begin van de jaren 90 geïntroduceerd bij de behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom. Dit analoog van desoxycytidine heeft zich een duidelijke plaats bij de behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom verworven. Als 'single agent' is het effectief (respons >20%) en wordt redelijk goed verdragen (matige beenmergdepressie, matige misselijkheidklachten, vrijwel geen haaruitval). In een gerandomiseerde, als fase 2 opgezette studie evenaarde gemcitabine als 'single agent' de werkzaamheid van cisplatine/etoposide (Manegold et al., 1997). Gemcitabine lijkt een redelijk veilig alternatief voor bijvoorbeeld oudere patiënten, met een contra-indicatie voor cisplatine.

Tot de antimetabolieten behoren ook methotrexaat, een foliumzuurantagonist, en 5-fluorouracil. Methotrexaat werd in de jaren 80 nog wel gebruikt in combinaties voor het kleincellig longcarcinoom. Bij het niet-kleincellig longcarcinoom wordt het niet tot de actieve middelen gerekend. Dit geldt ook voor 5-fluorouracil.

Antimitotische cytostatica

Hieronder vallen de vinca-alkaloïden en taxoïden. De vinca-alkaloïden oefenen naast een effect op de mitose (celdeling) in hoge concentraties ook invloed uit op de nucleïnezuur- en eiwitsynthese. Tot deze groep behoren vinblastine, vindesine (semi-synthetisch analogon van vinblastine), vincristine en het nieuwere vinorelbine. Vergelijkend onderzoek met vinorelbine bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom gaf duidelijk de superioriteit van dit middel aan ten opzichte van vindesine. Bovendien geeft het minder neurotoxische bijverschijnselen (Le Chevalier et al., 1994). Vinorelbine bleek als 'single agent' gegeven aan oudere patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom in palliatieve zin effectief (Gridelli et al., 1999). De vinca-alkaloïden worden in combinaties met andere cytostatica toegepast bij het kleincellig en het niet-kleincellig longcarcinoom (zie verder bij combinaties).

Taxoïden (ook aangeduid als taxanen) zijn cytostatica afkomstig uit de bast van de *Taxus brevifolia*. Het zijn stoffen die o.a. de polymerisatie van tubuline stimuleren en

aldus de celdeling remmen. Paclitaxel en docetaxel (een semi-synthetisch taxoïd) zijn uitvoerig bij het niet-kleincellig longcarcinoom getest en hebben 'single agent' respons percentages van 20-25% laten zien. Bijwerkingen van paclitaxel worden met name uitgelokt door het oplosmiddel (cremofor) dat noodzakelijk is voor intraveneuze toediening. Deze bijwerkingen (vergelijkbaar met overgevoeligheidsreacties) maken voorbehandeling met anti-allergica noodzakelijk en zijn sterk gerelateerd aan de infusieduur. Beenmergdepressie en neurotoxiciteit zijn bij de behandeling met taxoïden vrij algemeen. Vergelijkend onderzoek met docetaxel als 'single agent' bij een terugkerend ziektebeeld na behandeling met een combinatie van cytostatica met cis- of carboplatine ten opzichte van symptomatische/verzorgende behandeling (ook wel 'best supportive care' genoemd) bij patiënten met een recidief niet-kleincellig longcarcinoom heeft recent een positief effect van docetaxel op de overleving en de kwaliteit van leven laten zien (Shepherd et al., 1999). Ook bij het kleincellig longcarcinoom is er duidelijke werkzaamheid van de taxanen. De juiste plaats van deze middelen bij het kleincellig longcarcinoom is thans onderwerp van onderzoek.

Topo-isomerase remmers

Topo-isomerase I en II zijn enzymen die een rol spelen bij het reguleren van de ruimtelijke vorm van het DNA tijdens de verschillende fasen van de celcyclus. De remmers van deze enzymen brengen tijdelijk breuken aan in één (topo I) of twee (topo II) strengen van het DNA. Zo wordt de voor een normale celdeling noodzakelijke ontwinding van het sterk opgerolde DNA onmogelijk en wordt de celdeling geremd.

Etoposide, een topo-isomerase II remmer, is voornamelijk effectief tegen het kleincellig longcarcinoom en heeft in vergelijking met de nieuwe middelen zoals gemcitabine, de taxanen en vinorelbine als 'single agent' onvoldoende werkzaamheid ten opzichte van het niet-kleincellig longcarcinoom en wordt daarom steeds minder voor deze indicatie gebruikt. Voor het analoog teniposide dat het beenmerg meer onderdrukt dan etoposide, geldt grofweg hetzelfde. Etoposide, dat bij het kleincellig longcarcinoom veelvuldig wordt voorgeschreven, blijkt effectiever wanneer het meerdere dagen achtereen worden toegediend ('schedule dependent').

De nieuwe topo-isomerase I remmers irinotecan en topotecan komen aan de orde in *paragraaf 2.1.3*.

Cisplatine en analoga

Het werkingsmechanisme van deze platinumverbindingen lijkt enigszins op dat van de alkylerende stoffen. Er worden door platinum DNA veranderingen (dwarsverbindingen tussen DNA-ketens) geïnduceerd die bij de volgende celdeling tot stoornissen leidt. De toxiciteit van met name cisplatine maakt extra gecontroleerde toediening noodzakelijk en is meer uitgesproken dan van andere cytostatica. De voor de patiënt veelal belangrijkste bijwerking is misselijkheid, die ondanks preventieve maatregelen lang niet altijd goed te onderdrukken is. Nierbeschadiging kan door cisplatine worden uitgelokt en wordt met name gezien bij onvoldoende vochttoediening en preëxistent nierlijden. Ook moet co-medicatie met andere potentieel nefrotoxische middelen, zoals sommige antibi-

otica en pijnstillers/onstekingsremmers, voorkómen worden. Neurotoxiciteit, waaronder gehoorverlies, kan ook een probleem zijn en het noodzakelijk maken de behandeling te discontinueren.

Cisplatine, dat bij het niet-kleincellig longcarcinoom als 'single agent' minder effectief lijkt dan bijvoorbeeld de nieuwe generatie cytostatica (vinorelbine, gemcitabine en de taxanen) is tot nu toe het enige middel dat in meta-analyse verantwoordelijk is voor een bescheiden overlevingswinst en vormt nog steeds een belangrijk ingrediënt van combinatiebehandeling (zie verder bij combinaties). Cisplatine gecombineerd met etoposide is een van de bekende regimes voor het kleincellig longcarcinoom, welke ook redelijk goed gecombineerd kan worden met radiotherapie. Bij het niet-kleincellig longcarcinoom blijkt cisplatine, in bescheiden dagelijkse dosis toegediend juist voorafgaande aan de radiotherapie, het effect van deze locale behandeling te verbeteren (Schaake-Koning et al., 1992).

Carboplatine, een andere platinumverbinding, wordt al verscheidene jaren gebruikt voor het kleincellig longcarcinoom, maar werd geleidelijk aan ook steeds meer gebruikt als een minder toxisch alternatief voor cisplatine bij het niet-kleincellig longcarcinoom. Daarbij heeft het een relatief bescheiden 'single agent' activiteit. Carboplatine bleek in een vergelijkend onderzoek geassocieerd met een overlevingsvoordeel van meer dan een maand in een vergelijkend onderzoek bij patiënten met een gemetastaseerd ziektebeeld (Bunn, 1989).

Antitumor-antibiotica

Deze cytostatica worden geproduceerd door micro-organismen. Door verbindingen aan te gaan met DNA remmen zij de synthese van DNA en/of RNA. In verband met longkanker zijn van belang: mitomycine C, bleomycine, doxorubicine en epirubicine.

Mitomycine C, al geruime tijd bekend als een actief middel bij het niet-kleincellig longcarcinoom, is in het verleden frequent gebruikt in combinatie met andere cytostatica. Dit cytostaticum wordt echter steeds in verband gebracht met longfibrose en is daarom in combinatiebehandeling (met radiotherapie of chirurgie) minder aantrekkelijk. Het wordt daarom minder voorgeschreven. Als 'single agent' is het nimmer op grote schaal gebruikt. Ook bleomycine, dat in het verleden wel in combinaties voor het niet-kleincellig longcarcinoom werd gebruikt, wordt in verband met de aan dit middel gerelateerde longtoxiciteit niet meer gebruikt voor deze indicatie.

Doxorubicine en epirubicine hebben in gebruikelijke doseringen beperkte activiteit laten zien bij het niet-kleincellig longcarcinoom. In hoge doseringen bleek epirubicine bij het niet-kleincellig longcarcinoom wel meer werkzaam te zijn. Echter de hematologische toxiciteit uitgelokt door de hogere doseringen en de kans op toegenomen cardiotoxiciteit, maken het minder aantrekkelijk dit middel in combinaties in te sluiten (Feld et al., 1992). Doxorubicine en epirubicine zijn actieve middelen bij het kleincellig longcarcinoom en met name doxorubicine is al vele jaren een onderdeel van bekende drie-middelen combinaties (zie verder bij combinaties).

Historisch overzicht van cytostatica bij longkanker

Tabel 2.1 geeft een overzicht van de geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van longkanker met het jaar van registratie voor deze indicatie.

Het chemotherapeutisch beleid bij het niet-kleincellig longcarcinoom ontwikkelt zich de laatste jaren relatief snel, na een lange periode (van 1980 tot 1995) met belangrijke twijfels over het nut van het voorschrijven van (combinaties van) cytostatica voor deze indicatie. Op dit moment is het aantal nieuwe actieve cytostatica zo groot dat het niet mogelijk is om elk van deze nieuwe stoffen alleen of in combinaties uitputtend vergelijkend te onderzoeken. Sommige combinaties verkregen zelfs al een zekere populariteit voordat fase 3 onderzoek was afgerond.

De aarzelende houding van de medische gemeenschap ten aanzien van chemotherapie bij het niet-kleincellig longcarcinoom en het feit dat het hier veelal combinatiebehandeling betrof, hebben er waarschijnlijk aan bijgedragen dat officiële registraties achter (hebben ge)lopen bij de 'dagelijkse' praktijk. Dit geldt met name voor de in dit hoofdstuk besproken middelen: mitomycine C, carboplatine, vinblastine, vincristine, vinorelbine en teniposide. De middelen vinblastine, vincristine, mitomycine C en teniposide behoren tot de oudere cytostatica en zijn wel geregistreerd voor andere oncologische (hematologische) indicaties.

Vinorelbine is in de Verenigde Staten en Frankrijk al geruime tijd geregistreerd voor de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom. In Nederland is het pas recent op de markt gebracht en nog niet geregistreerd voor bovengenoemde indicatie.

Combinaties van cytostatica

Het zijn met name combinaties van verschillende cytostatica, die in vergelijking met een optimaal gedoseerde 'single agent' verbetering te zien geven van de behandelingsresultaten. Bij voorkeur worden combinaties van cytostatica met een verschillend werkingsmechanisme en met zo weinig mogelijk 'overlap' van de toxische bijwerkingen gebruikt. Behandelschema's verkeren in een staat van voortdurende ontwikkeling, dat

Tabel 2.1: Cytostatica voor de behandeling van longkanker met jaar van registratie (Bron: DATHUG-ACBG).

Alkylerende stoffen	Jaar	Antimetabolieten	Jaar	Antimitotische cystostatica	Jaar
ifosfamide	1979	methotrexaat	1974	vindesine	1981
cyclofosfamide	1981	gemcitabine	1995	paclitaxel	1993
				docetaxel	2000
Topo-isomeraseremmers	**Jaar**	**Cisplatine en analoga**	**Jaar**	**Antitumor-Antibiotica**	**Jaar**
etoposide	1981	cisplatine	1980	doxorubicine	1989
teniposide	1981				

a) Het jaartal geeft de officiële registratie voor niet-kleincellig en/of kleincellig longcarcinoom (zie daarvoor de tekst).

wil zeggen nieuwe combinaties worden zoveel mogelijk in klinisch vergelijkend onderzoek getoetst. Zo zijn er op dit moment meerdere chemotherapie-combinaties, die voldoen aan het predikaat 'standaardbehandeling' (een behandeling die volgens consensus buiten studieverband kan worden gegeven). Wel dient opgemerkt te worden dat er op dit moment verschillen bestaan tussen de meest gebruikte combinaties in Europa en de Verenigde Staten.

- Combinaties van cytostatica bij het niet-kleincellig longcarcinoom

In *tabel 2.2* wordt een aantal combinaties besproken, dat thans internationaal wordt gebruikt bij het niet-kleincellig longcarcinoom. Hierbij is aangegeven of een bepaalde combinatie op dit moment in Nederland frequent wordt gebruikt. Bij combinatie van twee middelen wordt gesproken over 'doublet', bij drie middelen over 'triplet'.

Combinaties van cytostatica voor het niet-kleincellig longcarcinoom waren aanvankelijk zeer vaak gebaseerd op cisplatine, het cytostaticum dat in meta-analyse bepalend werd geacht voor het overlevingsvoordeel dat aan chemotherapie kon worden toegeschreven. Daarnaast is er ook een aantal combinaties met carboplatine. Recent is er veel aandacht voor combinaties zonder cisplatine (zie verder *paragraaf 2.1.3*).

Uit *tabel 2.2* blijkt verder dat doublets van de nieuwere middelen gemcitabine, docetaxel en paclitaxel met cisplatine, juist iets actiever zijn dan etoposide, vindesine of vinblastine in combinatie met cisplatine. Gemcitabine gegeven in combinatie met cisplatine behoort in Nederland tot een van de standaardregimes en liet opvallend goede werkzaamheid zien bij een selecte groep van patiënten met 'locally advanced disease' (Van Zandwijk et al., 2000). Vergelijking van gemcitabine/cisplatine met het oudere triplet mitomycine C/ifosfamide/cisplatine leverde een significant beter respons percentage, maar geen overlevingswinst op (Crinó et al., 2000). Mitomycine C wordt de laatste jaren ook in verband met de aan dit middel toegeschreven pulmonale toxiciteit steeds minder toegepast.

De uitkomsten van een grootschalig vergelijkend onderzoek in de Verenigde Staten waarin paclitaxel/cisplatine, gemcitabine/cisplatine, docetaxel/cisplatine en carboplatine/paclitaxel werden vergeleken, lieten weinig verschillen in effectiviteit zien: gemcitabine/cisplatine was gemeten aan de ziektevrije overleving het meest effectief, paclitaxel/carboplatine ging gepaard met de minste bijwerkingen (Schiller et al., 2000). Zo zijn er dus enkele nieuwe regimes, die net iets beter scoren dan de combinaties, die populair waren in de jaren 80 en 90 (Shepherd, 2000).

Op grond van deze gegevens en het feit dat er recent ook van *niet* op cisplatine gebaseerde combinaties betere resultaten (respons percentages) zijn gezien, lijkt het moment gekomen om de keuze van het cytostatisch regime meer te laten afhangen van het doel van de behandeling.

Voor puur palliatieve doeleinden (zoals bij het op afstand gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom) zal in de nabije toekomst waarschijnlijk ook een plaats komen voor niet cisplatine-bevattende chemotherapie. Voor behandelingen waarbij chemotherapie moet helpen om de resultaten van locale behandeling te verbeteren (en curatie niet uitgesloten is) lijken de traditioneel op platinum gebaseerde combinaties nog steeds het beste op hun plaats.

Tabel 2.2: Combinaties van cytostatica bij het niet-kleincellig longcarcinoom met responsgegevens (Bron: Shepherd, 2000, aangevuld met gegevens over Nederland) en zo mogelijk met resultaten van vergelijkend (fase 3) onderzoek.

Regime	Respons range (%)	Opmerkingen
Vinorelbine/Cisplatine	30-45	Standaardcombinatie in de Verenigde Staten; in Nederland nauwelijks gebruikt; vergelijking met carboplatine/paclitaxel toonde minder neurologische maar meer hematologische toxiciteit; vertaalt zich niet in 'Quality of Life' (Kelly et al., 1999); kosten voor vinorelbine significant minder dan die voor paclitaxel (Ramsey et al., 2000)
MitomycineC/ Ifosfamide/Cisplatine (Mesna[a]) (MIC)	35-50	In Europa in de jaren 90 gebruikt als standaardtherapie; verlengt de overleving zonder 'Quality of Life' negatief te beïnvloeden (Cullen et al., 1999); nu minder frequent toegepast (mitomycine toxiciteit)
Ifosfamide/Etoposide/ Cisplatine (ICE)	35-40	Triplet uit de 90er jaren, nimmer vergelijkend onderzocht
Etoposide/Cisplatine	20-30	'Oude' doublet, qua respons en overleving voorbijgestreefd door triplet MIC (Crinó et al., 1995) en doublet gemcitabine/ cisplatine (Cardenal et al., 1999)
Teniposide/Cisplatine	22-43	In het begin der 90er jaren gebruikt als standaard combinatie door EORTC[b] (Giaccone et al., 1998)
Gemcitabine/Cisplatine	28-54	Vanaf 1995 beschikbaar; een van de standaard doublets in Nederland; beter respons percentage en betere overleving dan cisplatine alleen (Sandler et al., 2000); betere respons percentages dan triplet MIC (Crinó et al., 1999) en paclitaxel/ carboplatine. 'Overall' geen overlevingswinst t.o.v. cisplatine/paclitaxel en cisplatine/docetaxel/carboplatine; paclitaxel wel betere 'time to progression' en 1-jaars overleving (Schiller et al., 2000)
Docetaxel/Cisplatine	30-51	Activiteit vergelijkbaar met paclitaxel /cisplatine (Schiller et al., 2000)
Paclitaxel/Cisplatine	27-44	Betere respons en verdraagbaarheid dan de oudere op cisplatine-gebaseerde doublets zoals teniposide/cisplatine (Giaccone et al., 1998); geen voordeel in overleving t.o.v. cisplatine 'single agent' (Gatzemeier et al., 2000)
Cisplatine/Gemcitabine/ Vinorelbine	46-68	Nieuwe triplet: onvoldoende betrouwbare gegevens uit vergelijkend onderzoek (Comella et al., 2000)
Cisplatine/Gemcitabine/ Paclitaxel	51-82?	Idem (Frasci et al., 1999)
Paclitaxel/Carboplatine	25-62	In de Verenigde Staten frequent voorgeschreven; vergelijkend onderzoek toont dat er met deze combinatie minder bijwerkingen zijn dan met gemcitabine/cisplatine; geen overlevingswinst t.o.v. etoposide/cisplatine (Belani et al., 1998); ziektevrije overleving korter dan met gemcitabine/cisplatine, respons percentage minder dan met cisplatine bevattende doublets (Schiller et al., 2000)

a) Mesna: middel ter voorkoming van de toxische werking op de urinewegen van ifosfamide
b) European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Gezien de relatief beperkte vooruitgang van de behandelingsresultaten en de gecompliceerde definitie van standaardbehandeling blijft het advies patiënten zoveel mogelijk gecontroleerd (protocollair) te behandelen volgens de 'ASCO guidelines' (richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology). Het belangrijkste advies dat van deze richtlijn uitgaat is dat alleen patiënten in een relatief goede conditie behandeld dienen te worden met een platinum bevattende combinatie.

- Combinaties van cytostatica bij het kleincellig longcarcinoom

Voor de behandeling van het kleincellig longcarcinoom wordt in Nederland nog veelvuldig het triplet cyclofosfamide/doxorubicine/etoposide (CDE) gebruikt. Het triplet cyclofosfamide/adriamycine/vincristine (CAV) welke in het begin van de jaren 80 frequent werd gebruikt, wordt inmiddels niet vaak meer toegepast. In de Verenigde Staten wordt etoposide/cisplatine door velen als standaard gezien. Een voordeel is dat deze medicamenten zich goed laten combineren met radiotherapie. De combinatie CDE-radiotherapie is moeizaam door de uitgesproken toxiciteit van doxorubicine wanneer gegeven tezamen met radiotherapie. Gezien de belangrijke rol van radiotherapie bij patiënten met 'limited disease' is thans ook in Nederland een verschuiving merkbaar ten gunste van platinum-bevattende regimes zoals etoposide/cisplatine, etoposide/ifosfamide/cisplatine (VIP) en recent ook in het kader van onderzoek paclitaxel/carboplatine en etoposide/paclitaxel/carboplatine. In het verleden is in Nederland ook de vincristine/ifosfamide/(mesna)/carboplatine (VIMP) gebruikt. De in het begin van de jaren 90 gepropageerde palliatieve behandeling met etoposide als 'single agent' (per capsule of intraveneus) bleek in twee vergelijkende onderzoeken toch nog aanzienlijk toxisch en minder effectief dan een triplet, zoals cyclofosfamide/doxorubicine/etoposide (Girling et al., 1996; Souhami et al., 1997). *Tabel 2.3* geeft een overzicht van de combinaties van cytostatica bij het kleincellig longcarcinoom.

Tabel 2.3: Combinaties van cytostatica gebruikt bij het kleincellig longcarcinoom (Bron: Shepherd, 2000, aangevuld met gegevens over Nederland).

Regime	Respons range (%)	Opmerkingen
Etoposide/Cisplatine (EP)	80-90%	Standaardregime in Verenigde Staten, goede combinatie met radiotherapie
Cyclofosfamide/Doxorubicine/Etoposide (CDE)	Idem	Veel gebruikt in Nederland, moeizame combinatie met radiotherapie
Etoposide/Carboplatine (EC)	Idem	Goede keuze indien er een contra-indicatie is voor cisplatine
Etoposide/Ifosfamide/Cisplatine (Mesna) (VIP)	Idem	Vergelijkend onderzoek liet zien dat deze combinatie bij patiënten met 'extensive disease' juist iets actiever was dan etoposide/cisplatine
Vincristine/Ifosfamide/Carboplatine (Mesna) (VIMP)	Idem	Combinatie, die tot vrij recent frequent in tweede lijn werd gebruikt[a]
Carboplatine/Paclitaxel		Nieuwe combinatie actief in tweede lijn en thans nader onderzocht

a) op grond van resultaten EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

De belangrijkste ontwikkeling van het afgelopen decennium is dus de vaststelling dat radiotherapie een positieve bijdrage levert aan langdurige overleving van patiënten met limited disease. Er zijn aanwijzingen dat deze winst groter wordt naarmate de radiotherapie vroeger in het behandelingstraject aan de chemotherapie wordt toegevoegd.

2.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Met name de laatste 10 jaar is er sprake van een belangrijke toename van het inzicht in de biologie van longkanker. Nieuwe moleculair-biologische technieken zullen dit inzicht in de komende 10 jaar waarschijnlijk exponentieel doen toenemen. Dit nieuwe inzicht heeft reeds een aantal potentiële geneesmiddelen opgeleverd en deze ontwikkeling zal naar verwachting in de komende jaren in versnelde mate doorgaan. Belangrijk is dat het naar verwachting hierbij niet alleen zal gaan om middelen die tumorcellen attaqueren, maar ook om middelen met een preventieve werking (middelen die de ontspoorde cellen 'onderweg in de carcinogenese' redresseren) voor personen met een verhoogd risico op longkanker, alsook diagnostica voor vroegdiagnostiek.

Nieuwe diagnostica

Met nieuwe technieken, zoals 'low-dose spiral computed tomography' blijkt dat in vergelijking met de gewone thoraxfoto bij zware rokers een vier keer zo groot aantal tumoren opgespoord kan worden (Henschke et al., 1999). Recent zijn er ook gevoelige technieken ontwikkeld om (vroege) maligne veranderingen in het sputum op het spoor te komen, terwijl het bronchoscopisch onderzoek met fluorescentietechnieken sensitiever is geworden (Kennedy et al., 1998; Tockman et al., 1998.). De uitslagen van grootschalig vergelijkend onderzoek met deze nieuwe aanwinsten worden daarom met veel belangstelling tegemoet gezien.

Betere stadiëringstechnieken

De invoering van nieuwe stadiëringstechnieken zoals de PET-scan zal een toename van het aantal patiënten met een 'locally advanced' of een metastatisch ziektebeeld opleveren. Deze patiënten die vroeger vaak nog chirurgisch werden behandeld, komen nu in aanmerking voor chemotherapie, al dan niet gevolgd door chirurgie of radiotherapie.

Nadere plaatsbepaling van recent beschikbaar gekomen middelen

Uit het bovenstaande wordt duidelijk dat de plaats van chemotherapie met name bij het niet-kleincellig longcarcinoom een steviger basis heeft gekregen. Gezien de bijwerkingen van cisplatine zal er met name bij de palliatieve behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom veel aandacht zijn voor combinaties zonder cisplatine, zoals bijvoorbeeld de doublets gemcitabine/paclitaxel, gemcitabine/vinorelbine, gemcitabine/ docetaxel en docetaxel/vinorelbine. De doublet gemcitabine/paclitaxel is door een EORTC

onderzoek, dat op dit moment nog gaande is, in Nederland het beste bekend.

In dit verband dienen ook de actieve cisplatine-analogen te worden genoemd, zoals oxaliplatine, dat wellicht in combinatie met andere cytostatica, zoals gemcitabine, een plaats zou kunnen krijgen bij de behandeling van het longcarcinoom (Faivre et al., 2000). JM 216 is een oraal platinum analoog dat al vele jaren in onderzoek is en dat een duidelijk ander (gunstiger) toxiciteitsprofiel heeft dan cisplatine. De plaats ervan bij het longcarcinoom is nog steeds niet duidelijk. Recent is het platinum analoog ZD 0473 in fase 2 gegaan.

Er zijn ook gunstige resultaten met gemcitabine (Vansteenkiste et al., 2000) en docetaxel (Shepherd et al., 2000) als 'single agent' in respectievelijk eerste- en tweedelijns behandeling. De verwachting bestaat dat er ook in Nederland meer tweedelijns behandeling toegepast zal gaan worden. De belangrijkste reden hiervoor is het groeiende aantal patiënten dat met chemotherapie wordt behandeld en op de eerstelijns therapie een symptomatische respons heeft ervaren.

De nieuwe topo-isomerase I remmers irinotecan en topotecan hebben in fase 2 onderzoek bij zowel het niet-kleincellig longcarcinoom als het kleincellig longcarcinoom werkzaamheid laten zien. Deze middelen, waarvan de plaats binnen het therapeutisch arsenaal nog niet duidelijk is, hebben diarree en beenmergremming (leukopenie) als belangrijkste bijwerkingen. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen welke plaats irinotecan en topotecan zullen krijgen bij de behandeling van het longcarcinoom. Met name irinotecan lijkt kandidaat voor een plaats bij het longcarcinoom.

Tirapazamine, behorend tot de groep der benzotriënen, is een middel dat selectieve toxiciteit heeft ten opzichte van hypoxische cellen. Resistentie tegen chemotherapie wordt onder andere aan hypoxie (te laag zuurstofgehalte van het weefsel) toegeschreven en ook van het longcarcinoom is bekend dat het forse gebieden met hypoxie kan herbergen. Tirapazamine blijkt ook in klinisch onderzoek het effect van andere cytostatica zoals cisplatine te kunnen versterken (Von Pawel, 2000). Bij het gebruik van tirapazamine deden zich echter flinke bijwerkingen voor, zodat er nu aanvullend onderzoek met tirapazamine in lagere dosering plaatsvindt. Mochten hiervan gunstige resultaten worden gezien, dan lijkt dit middel een goede kandidaat om aan bekende cisplatine-combinaties en waarschijnlijk ook aan radiotherapie te worden toegevoegd.

Het is onmogelijk om elke fase 2 studie naar nieuwe middelen of combinaties van (nieuwe) cytostatica te bespreken. Italiaanse onderzoekers hebben zeer positieve resultaten van de combinaties cisplatine/gemcitabine/vinorelbine en cisplatine/gemcitabine/paclitaxel laten zien (Comella et al., 2000; Frasci et al., 1999). Echter de internationale gemeenschap staat zeer aarzelend tegenover de uitkomsten van dit onderzoek en de verwachting bestaat dat dit onderzoek een 'independent review' zal krijgen.

Daarnaast komen er ook nieuwe formuleringen van de taxoïden, die het mogelijk maken deze stoffen ook oraal toe te dienen.

Nieuwe klassen van middelen

Tumorgroei wordt veroorzaakt door abnormale celproliferatie met een verlies aan controle over de celgroei en door afwijkingen in de zogenaamde geprogrammeerde intrinsieke celdood (apoptose). Deze processen worden gereguleerd door factoren zowel in

als buiten de cel, zoals groeifactoren, cytokines en hormonen. Deze interacteren met specifieke receptoren en communiceren met de celkern via intracellulaire signaaltransductie mechanismen. Het toenemende inzicht in deze processen biedt steeds meer mogelijke aangrijpingspunten voor interventies. Voor een uitgebreidere bespreking van deze processen wordt verwezen naar *hoofdstuk 1 van deel A*. Hieronder wordt volstaan met het opsommen van de ontwikkelingen in deze nieuwe klassen van therapie bij longkanker en de stoffen die hierbij van belang zijn.

- Groeifactoren en receptoren

Op dit moment wordt onderzoek afgerond naar het effect van het toevoegen van antistoffen (trastuzumab) tegen de HER-2/*neu* groeifactor receptor aan traditionele chemotherapie. Wekelijks werd trastuzumab toegevoegd aan de gemcitabine/cisplatine combinatie bij patiënten met een inoperabel niet-kleincellig longcarcinoom met een positieve receptor. Een positieve uitkomst met trastuzumab, dat bij het mammacarcinoom werkzaam is gebleken, zou op relatief korte termijn een belangrijke verandering van de behandelingsaanpak van het longcarcinoom tot gevolg kunnen hebben. Het lijkt niet uitgesloten dat hierbij de aard van behandeling zou kunnen wijzigen, d.w.z. waar chemotherapie altijd is gebruikt om een respons te *induceren* zouden antistoffen zoals trastuzumab gebruikt kunnen worden om een respons te onderhouden.

- Signaaltransductie eiwitten

Een andere manier om groeifactoren te kunnen remmen is het blokkeren van de signaaltransductie. Een remmer van de Epidermal Growth Factor (EGF) via dit principe is het molecule ZD 1839, dat in fase 1 onderzoek al activiteit heeft laten zien bij het niet-kleincellig longcarcinoom. ZD 1839, waarvan de toxiciteit op onconventionele wijze ook bij personen zonder maligniteit werd onderzocht, is op dit moment in vergelijkend onderzoek. Het lijkt een goede kandidaat voor toevoeging aan het therapeutisch arsenaal.

Een potentieel belangrijke groep van remmers van de signaaltransductie bij het longcarcinoom zijn de farnesyltransferase remmers die de effectiviteit van het ras-oncogen kunnen inperken. Ongeveer 30% van de adenocarcinomen heeft een gemuteerd (geactiveerd) ras-oncogen en groeisignalen zouden op deze manier geblokkeerd kunnen worden. Er zijn op dit moment verschillende farnesyltranferase remmers in fase 1 onderzoek en het is zeker niet uitgesloten dat dergelijke remmers een rol zouden kunnen gaan spelen bij de behandeling van longkanker.

- Angiogenese remmers en remmers van invasie en metastasering

Tumorgroei, metastasering en ook angiogenese (bloedvatvorming) blijken samen te hangen met de expressie en activering van matrix metalloproteïnasen (MMP's), enzymen die een kwaadaardige cel in staat stellen 'zich los te weken' uit zijn omgeving. Matrix metalloproteïnase inhibitoren zijn al enige tijd in onderzoek. Vergelijkend onderzoek met de MMP's marimastat en prinomastat is afgerond en BMS-275291 is op dit moment in onderzoek. Tot nu toe zijn er nog geen positieve resultaten van de MMP's gemeld.

Er is ook een aantal tyrosine kinase (TK) receptoren betrokken bij de angiogenese. Met SU 5416, een klein molecuul dat TK en dus de angiogenese sterk remt, start op dit moment een vergelijkend onderzoek. Een andere kandidaat is SU 6668, een orale rem-

mer van de angiogenese. Ook thalidomide dat anti-angiogene eigenschappen heeft, zal binnenkort vergelijkend getest worden in de Verenigde Staten.

Verreweg de belangrijkste observatie tot nu toe is het gerandomiseerde fase 2 onderzoek met een (recombinant) humaan monoclonaal antilichaam tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Anti-VEGF tezamen met chemotherapie bleek bij inoperabele patiënten dosis-afhankelijk een betere respons en overleving te induceren (DeVore et al., 2000). Helaas waren er ook negatieve effecten van deze experimentele therapie in de vorm van zeer bedreigende perioden met hemoptoë (ophoesten van bloed, waarschijnlijk uitgelokt door het anti-VEGF effect op de longtumor), waaraan tenslotte vier patiënten overleden. Aanvullend onderzoek is gepland.

-Remmers van de celcyclus
Cyclines bepalen of een cel zich vanuit de rustfase kan gaan opmaken voor DNA-replicatie en celdeling. Er zijn recent kleine moleculen gesynthetiseerd, die een remmend effect op deze cyclines hebben en aldus cytostatische eigenschappen hebben. Enkele van deze moleculen zijn op dit moment in fase 1 en de verwachting bestaat dat zij in fase 2 o.a. getest zullen gaan worden bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (Ro 31-7453).

2.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

De revolutie van de moleculaire biologie zal op de langere termijn nog duidelijker consequenties hebben voor het geneesmiddelenaanbod. De hierboven beschreven klassen nieuwe middelen zullen verder zijn uitgewerkt en het is niet uitgesloten, dat sommigen ervan al een vaste plaats in het therapeutisch arsenaal hebben verworven.

Tijdens de carcinogenese is er sprake van een progressief verlies aan controle van celgroei en celdifferentiatie. Het wordt steeds duidelijker dat DNA-beschadigingen (mutaties en deleties) hiervan de oorzaak kunnen zijn. Zo zijn er mutaties die oncogenen kunnen activeren, mutaties en deleties die tumor suppressor genen kunnen inactiveren alsook enzymen, die voorhanden zijn om DNA-beschadigingen te herstellen.

Gentherapie zou op verschillende wijzen (de gevolgen van) DNA-schade kunnen herstellen. Bijvoorbeeld door herstel van een mutatie of een deletie, of interferentie met een genproduct. Ook zou via gentherapie de tumorcel (die intrinsiek ongevoelig is voor bijvoorbeeld chemotherapie) gevoelig(er) gemaakt kunnen worden voor chemotherapie (suicide gene therapy). Anderzijds zouden de eigenschappen van normaal weefsel veranderd kunnen worden, waardoor dit weefsel beschermd wordt tegen chemo- of radiotherapie.

Eén van de problemen bij gentherapie is dat de genetische reconstructie in alle kwaadaardige cellen plaats dient te vinden. Alleen als alle kwaadaardige cellen gemodificeerd zijn, kan er sprake zijn van tumorcontrole. Aldus lijkt alleen systemische toediening van genetisch materiaal effectief te kunnen zijn. Alhoewel er verschillende methoden zijn onderzocht om genetisch materiaal in het lichaam te introduceren ontbreekt tot nu toe een goede manier om genetisch materiaal effectief in alle tumorcellen in te bren-

gen. In feite is dit de belangrijkste uitdaging van het onderzoek naar deze therapie (zie ook *hoofdstuk 4 van deel B*).

Tabel 2.4 geeft een overzicht van de stand van zaken bij het onderzoek naar gentherapie in de Verenigde Staten. Dergelijk onderzoek heeft soms nauwe relaties met immunotherapie, het induceren van apoptose en ook anti-angiogenese therapie.

Tot nu toe is dit gebied van onderzoek na de aanvankelijk positieve berichten van een eerste onderzoek met een via retrovirus toegediend normaal (wild type) p53 gen (Roth et al., 1996) zeer experimenteel gebleven. Het onderzoek bij longkanker heeft wel laten zien dat belangrijke bijwerkingen/toxiciteit vrij zeldzaam zijn. De techniek van 'gene delivery' moet nog drastisch verbeterd worden om de fase van werkzaamheidsonderzoek in te gaan (Mosca et al., 2000).

Het is niet uitgesloten dat gentherapie bij premaligne veranderingen en de behandeling van tumoren van beperkte omvang beter zou kunnen scoren dan bij een voortgeschreden ziektebeeld. Als de tumor nog klein is en niet invasief, is het aantal mutaties,

Tabel 2.4: Klinisch onderzoek naar gentherapie bij longkanker in de Verenigde Staten (goedgekeurd door het recombinant advisory committee; Bron: Mosca et al., 2000).

Tumor-type	Therapie	Onderzoekers	Fase
	Interferentie met gen		
NSCLC[a]	P53, k-ras antisense (retrovirus, intratumoraal)	Roth et al.; Garver et al.	1
	Vervangen van gemuteerd gen met (oorspronkelijk) 'wild type' gen		
NSCLC	P53 in autologe tumorcellen (adenovirus, intratumoraal)	Dobbs et al.	2
NSCLC	P53 (adenovirus, intratumoraal)	Roth et al.	1
NSCLC (BAC[b])	P53 (adenovirus, broncho alveolaire lavage)	Schiller et al.	1
NSCLC	P53 (adenovirus, intratumoraal)	Swisher et al.	1-2
	'Prodrug-Converting-enzyme'		
NSCLC	Herpes simplex virus thymidine kinase 'suicide' gen in autologe tumorcellen (adenovirus, intratumoraal)	Rom et al.; Wo et al.	1
Mesothelioma	Idem maar nu via geïrradieerde allogene tumorcellen (retrovirus, intrapleuraal)	Schwartzenberger et al.	1
	Vaccins (genetisch gemodificeerd)		
(N)SCLC en H&N[c]	'HLA-B7/b2-M gene transfer' (plasmide/liposoom, intratumoraal)	Carbone & Stopeck et al.	1
SCLC[d]	IL-2 getransfecteerde, geïrradieerde tumorcellen (plasmide/liposoom, subcutane injectie)	Cassileth et al.	1
CEApos[e] NSCLC	Specifieke actieve immunotherapie: 'CEA gene transfer' (vaccinia, intradermale toediening)	Cole et al.	1
NSCLC	GM-CSF getransfecteerde, geïrradieerde tumorcellen (adenovirus, intramusculaire injectie)	Dronoff & Salgia et al.	1
NSCLC	Specifieke actieve immunotherapie: 'mucin glycoproteïne 1 en Il-2 gene transfer' (vaccinia, intramusculaire injectie)	Gitlitz et al.	1,2
Longmetastasen	'HLA-B7/b2M gene transfer' (plasmide/liposoom, intratumoraal)	Nabel et al.	1

a) NSCLC=non-small cell lung cancer.
b) bronchiolo-alveolaircelcarcinoom (subgroep van niet-kleincellig longcarcinoom).
c) H&N= head and neck cancer.
d) SCLC= small cell lung cancer.
e) CEA pos= adenocarcinoom (NSCLC) met positieve reactie op carcino-embryonaal antigen.

deleties etc. nog beperkt en zou gentherapie inderdaad effectiever kunnen zijn. Het grote aantal personen met een verhoogd risico op longkanker (rokers en ex-rokers) is een goed argument voor onderzoek naar de waarde van gentherapie als preventieve behandeling.

Als besluit van deze toekomstvisie zij nog eens benadrukt hoe groot het belang is van effectieve systemische therapie bij een ziekte, die zo vroeg gedissemineerd is als het longcarcinoom. Gevoeglijk kan op grond van de huidige gegevens aangenomen worden dat er bij 80% van de patiënten met een longcarcinoom bij diagnose al sprake is van gemetastaseerde ziekte.

2.2 Toekomstige farmacotherapie bij longkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg

I. Wolff, N. van Zandwijk

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht.

De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van longkanker kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor longkanker is voornamelijk de ziekenhuiszorg van belang. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de incidentie van en de zorg bij longkanker. Hierbij gaat het met name om ontwikkelingen in het rookgedrag van de bevolking en om ontwikkelingen op het gebied van chirurgie en radiotherapie. Dergelijke aspecten vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Ontwikkelingen in het rookgedrag komen elders in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 1997 aan de orde (Ruwaard & Kramers, 1997; Maas et al., 1997). Over radiotherapie bij kanker is een aparte toekomstverkenning uitgevoerd (Lembrechts, in druk).

2.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de meest recente gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) voor wat betreft de incidentie en de doodsoorzakenstatistiek van het CBS voor wat betreft de sterftecijfers. Bij mannen is longkanker zowel qua incidentie als sterfte de meest voorkomende vorm van kanker. Bij vrouwen komt longkanker op de derde plaats (Van Leer et al., 1999). In 1996 werd bij ongeveer 8.800 patiënten de diagnose longkanker gesteld. Hierbij ging het om ongeveer 6.000 gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom en bijna 1.600 gevallen van kleincellig longcarcinoom. Bij ruim 1.200 patiënten bleek de diagnose longcarcinoom niet nader gespecificeerd te zijn. Bijna 6.900 nieuwe gevallen werden gediagnosticeerd bij mannen en ruim 1.900 bij

Tabel 2.5: Incidentie van longkanker in 1996 per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994 (Bron: Visser et al., 2000; gegevens bewerkt door RIVM).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,00	0,00	0,05	1,17	5,13	6,29	0,88
Vrouwen	0,00	0,00	0,05	0,47	0,96	0,62	0,24

vrouwen (Visser et al., 2000). De incidentiecijfers per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht staan vermeld in *tabel 2.5*.

De incidentie van longkanker in Nederland neemt bij mannen af en bij vrouwen toe. In 1993 bedroeg de incidentie bij mannen 0,95 per 1.000 en bij vrouwen 0,22 per 1.000 (eveneens gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994; Maas et al., 1997).

Prevalentiecijfers voor longkanker zijn op landelijk niveau niet beschikbaar. Wel is een schatting gemaakt van de prevalentie in 1994 op basis van de gegevens van de kankerregistratie in de IKZ/SOOZ regio (Zuidoost-Noord-Brabant en Noord-Limburg). Hier is het aantal personen geregistreerd dat nog in leven is op 1-1-1993 en waarbij in de loop van 23 jaar (vanaf de start van de IKZ-registratie) de diagnose longkanker is gesteld. Op basis hiervan is het aantal mensen in Nederland met longkanker in 1994 geschat op ongeveer 18.500 (15.900 mannen en 2.600 vrouwen) (Maas et al., 1997). Recentere prevalentiecijfers zijn niet beschikbaar.

In 1998 overleden in Nederland 6.665 mannen en 1.981 vrouwen aan longkanker (CBS-Doodsoorzakenstatistiek). De afname van de sterfte aan longkanker onder mannen zet zich voort; vanaf 1990 met ongeveer 2% per jaar. De sterfte aan longkanker onder vrouwen neemt nog steeds toe, vanaf 1990 met ongeveer 6% per jaar (Van Leer et al., 1999). De trends in incidentie en sterfte aan longkanker zijn grotendeels te verklaren door veranderde rookgewoonten in de afgelopen 30 jaar.

De overall relatieve 5-jaars overleving voor longkanker is 13%. Van alle patiënten bij wie tussen 1988 en 1997 kleincellig longcarcinoom is gediagnosticeerd overleed 20% binnen een maand na de diagnose. De 1-jaars overleving voor kleincellig longcarcinoom is gestegen van 28% in 1988-1992 naar 31% in 1993-1997. De 5-jaars relatieve overleving voor het kleincellig longcarcinoom is gelijk gebleven op ongeveer 4%. Ook als de behandeling met chemotherapie in eerste instantie effectief is, blijkt dat bij de meeste patiënten de tumor terugkeert of er een tweede tumor ontstaat, waaraan ze overlijden. De relatieve 1- en 5-jaars overleving voor patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom is over de tijd (1988-1992 versus 1993-1997) gelijk gebleven op respectievelijk 41% en 15%. Tien procent van de patiënten overleed binnen een maand na diagnose (gebaseerd op gegevens van de IKA-Amsterdam en de IKZ-Eindhoven; Damhuis et al., 2000).

De kosten van zorg voor patiënten met longkanker zijn te ontlenen aan de ‘Kosten van ziekten’-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 223 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,4% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en zorgsector staat vermeld in *tabel 2.6*.

Tabel 2.6: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met longkanker in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	10,1	2,3	12,4
- verpleegdagen	95,9	26,4	122,3
- dagbehandeling	1,4	0,3	1,7
- polikliniek	21,7	4,5	26,2
Categorale ziekenhuizen	18,4	4,7	23,1
Huisartsenzorg	5,1	1,4	6,5
Paramedische zorg	0,3	0,0	0,3
Kruiswerk[a]	8,1	2,3	10,4
Extramurale farmaceutische hulp	6,3	0,6	6,9
Verzorgingshuizen[b]	2,2	0,9	3,1
Verpleeghuizen	7,6	2,4	10,0
Totaal	*177,1*	*45,8*	*222,9*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

2.2.2 Gevolgen voor de diagnostiek en behandeling van longkanker

Nieuwe diagnostica

Indien longkanker in een vroeger stadium wordt ontdekt, kan er winst worden geboekt op de overleving. Er zijn nieuwe diagnostische technieken in ontwikkeling, waarvan low-dose spiral computed tomography het dichtst bij toepassing is. Een studie heeft aangetoond dat de low-dose spiral computed tomography gevoeliger is dan de thoraxfoto in de detectie van longkanker in een vroeg stadium. In die studie kon niet worden aangetoond dat de overleving verbeterd wordt door de vroege opsporing, doordat een controlegroep ontbrak en door de nog beperkte follow-up (Henschke et al., 1999). Er gaat binnenkort een onderzoek starten in Nederland naar effecten van low-dose spiral computed tomography als screeningsmethode. De resultaten zullen over 5 jaar beschikbaar zijn. De geraadpleegde experts verwachten dat deze ontwikkeling kan resulteren in een screeningsprogramma voor rokers en ex-rokers (mensen die minder dan 5 jaar gestopt zijn met roken). Bij deze risicogroepen kan longkanker dan in een vroeger stadium worden opgespoord (verschuiving richting localized en limited), waardoor de overleving zal toenemen. Een dergelijk screeningsprogramma zal als gevolg hebben dat de incidentie van longkanker tijdelijk toeneemt.

Toepassing van andere diagnostische technieken die momenteel in onderzoek zijn, met name de analyse van veranderingen in het sputum en bronchoscopisch onderzoek met fluorescentietechnieken, verwachten de geraadpleegde experts pas op een termijn van langer dan 10 jaar.

Betere stadiëringstechnieken

Tijdens de expertmeeting werd aangegeven dat er in de nabije toekomst meer en meer gebruik zal worden gemaakt van positron emissie tomografie (PET-scan) om tot een goede stadiëring van de tumor te komen. Met behulp van een PET-scan kan een nauwkeuriger selectie van de patiënten voor de verschillende behandelingsmodaliteiten worden gemaakt. Bredere toepassing van de PET-scan als stadiëringstechniek zal tot gevolg hebben dat het aantal patiënten met een gemetastaseerd ziektebeeld toeneemt; metastasen die eerst niet konden worden ontdekt, zijn hiermee wel traceerbaar (stage migration). Deze patiënten hoeven dan geen operatie te ondergaan, maar komen in aanmerking voor chemotherapie. Daarbij is van belang dat chemotherapie, wanneer toegediend in vroegere stadia effectiever is gebleken (Van Zandwijk et al., 2000) en zo bestaat de verwachting dat de overleving van de totale groep patiënten die chemotherapie voorgeschreven krijgt door deze ontwikkeling enigszins zal verbeteren.

Verschuivingen in de behandeling

Continu vindt onderzoek plaats naar nieuwe combinaties van (bestaande) chemotherapeutica voor de behandeling van longkanker. Voor de palliatieve behandeling van patiënten met een vergevorderd niet-kleincellig longcarcinoom wordt door vele onderzoeksgroepen gezocht naar combinaties zonder platinumverbinding, vanwege de zware belasting van een behandeling met platinum. De standaard is op dit moment echter nog steeds platinum-bevattende combinatiebehandeling, omdat er nog geen goed alternatief zonder platinum is gevonden. De resultaten hiervan zullen moeten worden afgewacht, voordat duidelijk is of andere combinaties de plaats van platinum-bevattende combinaties bij het niet-kleincellig longcarcinoom over kunnen nemen. Indien er een combinatie zonder platinumverbinding wordt gevonden met vergelijkbare effectiviteit, dan zal dit ongetwijfeld de kwaliteit van leven van de behandelde patiënten in gunstige zin beïnvloeden.

Nadere plaatsbepaling van recent beschikbaar gekomen middelen

De plaats van recentelijk beschikbaar gekomen chemotherapeutica, zoals gemcitabine, de taxoïden paclitaxel en docetaxel, en vinorelbine, alleen en in combinatie zal in de komende jaren nog nauwkeuriger komen vast te staan. De plaats van de topo-isomerase I remmers, is nog onvoldoende bepaald. Het is de indruk van de geraadpleegde experts dat veel van de nieuwe middelen (al dan niet in combinaties) al vrij optimaal gebruikt worden en dat er dus geen belangrijke winst op de overleving verwacht mag worden. De verbetering van de overleving door behandeling met nieuwe chemotherapie is altijd met hele kleine stapjes gegaan. Over langere tijd is daarom enige winst zichtbaar. Dit is inherent aan de aard van de ziekte. Om deze reden is er dan ook steeds meer aandacht voor verbetering van de kwaliteit van leven en voor het verminderen van de bijwerkingen.

De orale toedieningsvormen van taxoïden worden op korte termijn verwacht. Dit is een belangrijke ontwikkeling omdat de taxoïden in intraveneuze toedieningsvorm de bloed-hersenbarrière niet kunnen passeren en sommige orale vormen wel. Dit is relevant

omdat er vaak hersenmetastasen optreden bij longkanker. Ook is het bijwerkingenprofiel van de orale toedieningsvormen beter dan van de intraveneuze toedieningsvorm.

De nieuwe cisplatine analogen zijn veelbelovend, maar ook hiervan moet de plaats in fase 3 onderzoek nader bepaald worden. Zij lijken minder toxisch, waardoor ze een aantrekkelijk alternatief kunnen gaan vormen voor de huidige platinumverbindingen in de combinaties. Hiervan verwachten de geraadpleegde experts een positief effect op de kwaliteit van leven.

Nieuwe klassen van middelen

Zoals aangegeven in *paragraaf 2.1.4* wordt er veel onderzoek gedaan naar middelen, die niet onder de categorie chemotherapeutica vallen, maar op een andere manier het longcarcinoom zouden kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld via blokkade van de celcyclus, metastasering of de angiogenese (de bloedvatontwikkeling naar en in de tumor). De meeste van deze middelen bevinden zich nog in fase 1 onderzoek. De mogelijke effecten van deze middelen op de behandeling en de gezondheidstoestand van patiënten met longkanker zijn daarom nog niet in te schatten. Indien dergelijke middelen in de toekomst beschikbaar komen, waarover de geraadpleegde experts gematigd optimistisch zijn, zullen ze waarschijnlijk niet in plaats van chemotherapeutische behandeling komen, maar eerder als toevoeging. Het dichtst bij het aantonen van werkzaamheid en daarmee bij toepassing in de praktijk zijn trastuzumab en ZD1839. Deze middelen richten zich met name op het voorkomen van het opnieuw uitgroeien van de tumor (onderhoudstherapie). De experts verwachten dat indien trastuzumab en ZD1839 toepasbaar blijken, deze middelen een levensverlenging van enkele maanden zouden kunnen bewerkstelligen.

Geconcludeerd kan worden dat door toepassing van de nieuwe diagnostische technieken (waarmee screeningsprogramma's voor de risicogroepen binnen bereik komen), de betere stadiëringstechnieken en gebruik van chemotherapie in vroege stadia enige overlevingswinst te behalen valt via een waarschijnlijk bescheiden stijging van het curatiepercentage. Een en ander betekent wel dat er meer patiënten in aanmerking zullen komen voor chemotherapie.

Het is niet uitgesloten dat de traditioneel op platinumverbindigen gebaseerde chemotherapie op termijn kan worden vervangen door equipotente, maar minder toxische combinaties. De kans dat er chemotherapie combinaties worden gevonden, die beduidend effectiever zijn dan de huidige wordt niet groot geacht. Op deze manier lijkt de kans op het behalen van overlevingswinst klein.

De nieuwe klassen van cytostatische middelen zouden door het onderhouden van een respons/het voorkomen van uitgroei van de tumor de overleving wel gunstig kunnen beïnvloeden. Het gaat hierbij om lange-termijnontwikkelingen.

2.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Screening

Indien de resultaten van de studie naar de mogelijkheid om low-dose spiral computed tomography als screenigsmethode toe te passen bij risicogroepen positief zijn, dan heeft dit belangrijke organisatorische gevolgen. Aangezien de risicogroep bestaat uit rokers en ex-rokers (mogelijk met een leeftijdsgrens) betreft dit een zeer aanzienlijke doelgroep.

Ziekenhuiszorg

De uitbreiding van de toepassing van de PET-scan gaat met aanzienlijke kosten gepaard. De geraadpleegde experts geven aan dat een instelling op dit moment ongeveer *f* 3.000,- in rekening brengt voor een scan. Door volumetoename kan deze prijs gaan dalen. Anderzijds zullen er door de betere keuze van behandeling op basis van een PET-scan, onnodige behandelingen voorkomen kunnen worden en de kosten van de PET-scan gecompenseerd kunnen worden door een belangrijk minder aantal thoracotomieën (Van Tinteren et al., 2000). Waarschijnlijk zal door het grotere aantal patiënten bij wie via de PET-scan een gemetastaseerd ziektebeeld wordt gediagnosticeerd het volume aan chemotherapie bij het niet-kleincellig longcarcinoom toenemen.

Indien nieuwere chemotherapeutica resulteren in andere ‘standaard’behandelingen, dan leidt dit vrijwel altijd tot toename van de kosten. Tijdens de expertmeeting werd gewezen op het feit dat de financiering van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van kanker op dit moment al problematisch is. De komst van nieuwe middelen als trastuzumab en ZD 1839 zou, indien het indicatiegebied breed wordt, al direct kunnen resulteren in een toename van de kosten, met name omdat verwacht wordt dat deze middelen zullen worden toegevoegd aan de huidige behandeling. Door levensverlenging zou bovendien de behandelingsduur per patiënt kunnen toenemen. Van groot belang voor de ziekenhuizen is of deze nieuwe middelen klinisch dan wel poliklinisch kunnen worden voorgeschreven. Hier staat tegenover dat, indien er door de nieuwe behandelcombinaties inderdaad minder bijwerkingen optreden, er minder (en kortere) ziekenhuisopnamen plaatsvinden. De kosten van opnamen maken een zeer belangrijk deel uit van het totaal der kosten gemaakt voor longkanker-patiënten (zie *tabel 2.6*).

De geraadpleegde experts verwachten niet dat de gesignaleerde ontwikkelingen zullen leiden tot een verschuiving van de zorg naar de thuissituatie. Ook de nieuwe chemotherapeutica en de andere nieuwe middelen zullen vanwege de controle op hun werkzaamheid en hun bijwerkingen primair onder controle van de specialist moeten worden toegediend.

Geconcludeerd kan worden dat de gesignaleerde ontwikkelingen zeer waarschijnlijk zullen resulteren in hogere kosten voor met name de poliklinische zorg. Door de betere stadiëring zal wel onnodige chirurgie kunnen worden voorkomen. Het is waarschijnlijk dat het aantal opnamedagen zal afnemen, omdat er nadrukkelijk naar wordt gestreefd effectieve chemotherapeutische behandelingen met minder bijwerkingen te ontwikkelen, welke poliklinisch kunnen worden toegediend.

Literatuur

Belani CP, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 455a (abstr. #1751).

Bergman L, Zandwijk N van, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. Longkanker. In: Maas IAM et al. (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 217-225.

Bergman L, Zandwijk N van, Schaake-Koning CCE, Coebergh JWW, Leeuwen FE van. Longkanker. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010. Den Haag: Sdu Uitgeverij, 1993: 273-279.

Bunn PA. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1989; 16 (suppl 6): 10-21.

Cardenal F, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 12-8.

Coebergh JWW, Heijden LH van der, Janssen-Heijnen MLG (eds.). Integraal Kankercentrum Zuid. Cancer Incidence and survival in the Southeast of the Netherlands (1955-1994). Eindhoven: IKZ, 1995.

Comans EFI, et al. Meerwaarde van positronemissietomografie met als tracer fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) bij klinische probleemgevallen in de oncologie. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 32: 1520-1528.

Comella P, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2000; 18: 1451-1457.

Crino L, et al. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: a comparison of three active regimens. A randomized trial of the Italian Oncology group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). Ann Oncol 1995; 6 : 347-353.

Crino L, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. J Clin Oncol 1999; 17: 3522-3530.

Cullen MH, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 1999; 17: 3188-3194.

Damhuis RAM, Dijck JAAM van, Siesling S, Janssen-Heijnen MLG (eds.). Lung cancer and mesothelioma in the Netherlands 1989-1997. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.

Depierre A, et al. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in resectable stage I (expect T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer: the French experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 465a (abstr. # 1792).

DeVore RF, et al. A randomized phase II trial comparing Rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to endothelial vascular cell growth factor) plus carboplatin/paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 485a (abstr. # 1897).

Faivre S, et al. Results of the phase I-II study of gemcitabine (GEM) in combination with oxaliplatin (OX) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2000; 29 (suppl. 1): 50s (abstr. # 162).

Feld R, et al. Phase I-II study of high dose epirubicin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1992; 20: 297-303.

Frasci G, et al. Cisplatin, gemcitabine, and paclitaxel in locally advanced or metastatic non-small –cell lung cancer: a phase I and II study. Southern Italy Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17: 2316-2325.

Gatzemeier U, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3390-3399.

Giaccone G, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group 1998; 16: 2133-2141.

Ginsberg RJ. Multimodality Treatment of Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2000; 1: 194-200.

Girling DJ, et al. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet 1996; 348: 563-566.

Goldstraw P. Staging, classification and prognosis. In: Hansen H (ed.). Textbook of Lung Cancer. London: Martin Dunitz Ltd , 2000: 163-184.

Gridelli C, et al. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in the elderly: an update. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 35: 219-225.

Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105.

Kelly, et al. A randomized Phase III study of Paclitaxel plus Carboplatin (PC) versus Vinorelbine plus Cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 461a (abstr. # 1777).

Kennedy, et al. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. Chest 2000; 117 (suppl 1) 72s-79s.

Le Chevalier Th, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine alone versus vindesine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 360-367.

Leer EM van, Cleton FJ, Leeuwen FE van (eindred.). Signaleringsrapport Kanker 1999. Amsterdam: KWF, 1999.

Lembrechts J. Straling bij diagnose en behandeling van enkele dominante vormen van kanker: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. RIVM rapport nummer 605910 006. Bilthoven: RIVM (in druk).

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Manegold C, et al. Single agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 1997; 8: 525-529.

Meerbeeck JP van, Meurs CJC, Damhuis RAM. Patterns of care for non-small cell lung cancer patients in the Netherlands: an analysis of cancer registry data. Lung Cancer 2000; 29 (Supp. 1): 237

Mosca PJ, et al. Gene therapy for Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2000; 1: 218-226.

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.

Pieterman RM, et al. Preoperative staging on non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343: 254-261.

Pignon JP, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618-1624.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Ramsey, et al. An economic analysis of Southwest Oncology Group Trial S9509: Cisplatin/Vinorelbine vs. Carboplatin/Paclitaxel for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 489a (abstr. # 1913).

Roth JA, et al. Modification of mutant K-ras gene expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) Hum Gene Ther 1996; 7: 875-889.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Sause W. Treatment of NSCLC: Radiotherapy. In: Hansen H (ed.). Textbook of Lung Cancer. London: Martin Dunitz, 2000: 201-212.

Sandler AB, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 122-130.

Schaake-Koning C, et al. Effects of concommittant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 326: 524-530.

Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103.

Shepherd FA, et al. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: modest progress, many choices. J Clin Oncol 2000; 18 (21 suppl): 35S-38S.

Shepherd FA. Treatment of NSCLC: Chemotherapy. In: Hansen H (ed.). Textbook of Lung Cancer. London: Martin Dunitz, 2000: 213-242.

Schiller JH, Harrington D, Sandler A, Belani C, Langer C, Krook J, Johnson DH, ECOG: A randomized phase III trial of 4 chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 1a (abstr. #2).

Souhami RL, et al. Five day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Nat Cancer Inst 1997; 89: 577-580.

Strauss GM, et al. Screening for lung cancer: Another look; a different view. Chest 1997; 111: 754-768.

Strauss GM. The AtBCs of lung cancer screening. Chest 1998; 114: 1502-1505.

Tockman MS, et al. Early lung cancer detection: status and new strategies. Prim Care Cancer 1998; 18: 22-25.

Travis WD, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. International Classification of Tumours, No 1, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 1999.

Vansteenkiste J, et al. Gemcitabine monotherapy (GEM) versus cisplatin-based chemotherapy in symptomatic advanced NSCLC: A prospective randomized comparison of symptom control. Lung Cancer 2000; 29 (suppl 1): 48S (abstr. # 156).

Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijck JAAM van (eds.). Incidence of Cancer in the Netherlands. 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.

Von Pawel J, et al. Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer : A report of the international CATAPULT I study group. J Clin Oncol 2000; 18: 1351-1359.

Zandwijk N van, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy–proven Stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2658-2664.

Zandwijk N van, Giaccone G. Treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Current Opinion in Oncol 1996; 8: 120-125.

3 DIKKE DARM- EN ENDELDARMKANKER

Samenvatting

Dikke darm- en endeldarmkanker is de vorm van kanker die in Nederland bij mannen de derde plaats inneemt voor de incidentie en sterfte. Bij vrouwen komt deze kanker op de tweede plaats. In 1996 werden ruim 8.400 nieuwe gevallen van dikke darm- en endeldarmkanker geconstateerd. De meeste vormen van darmkanker zijn gelegen in het dalende deel van de dikke darm (colon) en de endeldarm (rectum). De ziektestadia bij darmkanker worden geclassificeerd op basis van de uitgebreidheid van de tumor en de aanwezigheid van uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeklieren of elders in het lichaam. Hiervoor wordt in het algemeen de Dukes classificatie gebruikt. Bij dikke darmkanker worden, afhankelijk van het stadium waarin de tumor wordt opgespoord, verschillende vormen van behandeling toegepast: chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie en combinaties hiervan. Dukes A tumoren kennen een uitstekende prognose met chirurgie alleen. Ook Dukes B tumoren worden met name chirurgisch behandeld. Voor Dukes C tumoren wordt na operatie adjuvante chemotherapie geadviseerd. Chemotherapie wordt toegepast voor het behandelen van metastasen (uitzaaiingen). Dit kan gebeuren meteen na een chirurgische ingreep, met het oog op micro-metastasen, die gezien het stadium van de ziekte waarschijnlijk worden geacht, zogenaamde adjuvante chemotherapie, of bij reeds aanwezige metastasen (palliatieve chemotherapie).

Bij de palliatieve chemotherapie is geen duidelijk verschil tussen de resultaten behaald bij patiënten met gemetastaseerde dikke darmkanker of patiënten lijdend aan gemetastaseerde endeldarmkanker. De standaardbehandeling voor deze patiënten is op dit moment de combinatie van 5-fluorouracil met folinezuur. Als adjuvante chemotherapie bij patiënten bij wie een Dukes C coloncarcinoom is vastgesteld wordt ook 5-fluorouracil en folinezuur gedurende een half jaar aanbevolen. Bij stadium Dukes B betreft dit nog een onderzoeksbehandeling. Bij endeldarmkanker is adjuvante chemotherapie minder van waarde gebleken.

Recentelijk zijn irinotecan (een topo-isomerase I remmer) en oxaliplatine (een platinumverbinding) geregistreerd voor de eerstelijns (ook wel primaire) behandeling van inoperabel of gemetastaseerd coloncarcinoom in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur. Irinotecan is tevens geregistreerd voor de tweedelijns (ook wel secundaire) behandeling. De plaats van deze beide middelen bij de behandeling van coloncarcinoom is nog niet definitief vastgesteld.

Bij de toekomstverwachtingen voor de komende 10 jaar gaat het bij dikke darm- en endeldarmkanker om de volgende trends:

- Verbeterde diagnostiek, zowel door nieuwe moleculair-biologische als door genetische inzichten.
- Verbeterde chemotherapie: de uitbreiding van de behandelcombinaties met de recent geregistreerde middelen irinotecan en oxaliplatine, de ontwikkeling van orale toedieningsvormen en de ontwikkeling van geheel nieuwe agentia, zoals monoklonale antistoffen tegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).
- Adjuvante immunotherapie: Actieve specifieke immunotherapie (ASI) is in een vergevorderd stadium van onderzoek en is mogelijk van waarde bij patiënten met stadium Dukes B. Ook andere vormen van immunotherapie, zoals peptidevaccinatie lijken in ontwikkeling te komen.

Op de lange termijn (10-20 jaar) zal bij gebleken effectiviteit de profylactische behandeling met ontstekingsremmende middelen van patiënten met een hoog risico op het verkrijgen van dikke darmkanker worden toegepast.

Voor de behandeling en de gezondheidstoestand van patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker zijn er verschillende relevante ontwikkelingen gaande. Doordat op korte termijn de palliatieve chemotherapiecombinaties naar verwachting worden uitgebreid met irinotecan en eventueel oxaliplatine, zal enkele maanden overlevingswinst kunnen worden bereikt. Deze nieuwe chemotherapiecombinaties zullen ook in de adjuvante setting worden toegepast. Op de langere termijn zullen mogelijk geheel nieuwe middelen zoals de VEGF-remmers voor uitbreiding van de behandeling zorgen. Deze ontwikkeling en de gevolgen hiervan zijn echter nog onzeker. De toename van diagnostische mogelijkheden zal de keuze voor behandeling en voor follow-up belangrijk gaan beïnvloeden. Op het gebied van de chemopreventie (ontstekingsremmende middelen) bestaat nu nog terughoudendheid. Afhankelijk van de antwoorden op verschillende vragen zal screening door middel van bevolkingonderzoek in de toekomst mogelijk worden ingevoerd in Nederland. Door screening wordt de kanker in een vroeger stadium ontdekt, waardoor kan worden volstaan met chirurgische

verwijdering. Hierdoor zal de sterfte en de ziektelast (van met name de uitgezaaide kanker) verminderen.

De geschetste ontwikkelingen zullen veel gevolgen hebben voor de organisatie en de kosten van de zorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker. De eventuele invoering van een bevolkingsonderzoek zal grote (organisatorische) consequenties hebben. De ontwikkelingen hebben zowel kostenverhogende als kostenverlagende effecten. De nieuwe geneesmiddelen en diagnostische technieken zullen de kosten aanzienlijk doen stijgen, maar anderzijds kunnen bijvoorbeeld de presymptomatische DNA-screening en vroegtijdige opsporing follow-up activiteiten en chemotherapie besparen.

3.1 De medicamenteuze behandeling van dikke darm- en endeldarmkanker: huidige situatie en toekomstverwachtingen

W.W. ten Bokkel Huinink, J.H. Schornagel

3.1.1 Inleiding

De meeste vormen van darmkanker zijn gelegen in het dalende deel van de dikke darm (colon) en de endeldarm (rectum), maar ook wel in het opstijgende deel van het colon. Het overgrote deel van de dikke darmtumoren is opgebouwd uit cellen met een kliervormige bouw (adenocarcinomen).

De ziektestadia bij darmkanker worden geclassificeerd op basis van de uitgebreidheid van de tumor en de aanwezigheid van uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeklieren of elders in het lichaam. Hiervoor wordt in het algemeen de Dukes classificatie gebruikt, maar ook de recentere TNM-indeling in drie stadia (tumor, nodule (lymfeklier), metastase) wordt gehanteerd. In 1996 was in Nederland bij 18% van de mannen met darmkanker de tumor beperkt tot de darmwand (Dukes A), in 33% was de tumor door de darmwand heen gegroeid zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren (Dukes B), in 23% waren uitzaaiingen in de lymfeklieren aantoonbaar (Dukes C), in 18% kwamen uitzaaiingen verspreid in het hele lichaam voor (Dukes D) en bij 9% was de stadiumindeling onbekend. Bij vrouwen waren deze percentages respectievelijk 19% voor Dukes A, 33% voor Dukes B, 24% voor Dukes C, 16% voor Dukes D en 8% voor onbekend stadium (gegevens NKR over 1996). In vergelijking met 1989-1992 is de verdeling over de stadia nauwelijks veranderd (Damhuis et al., 1996).

Bij dikke darmkanker (colon carcinoom) worden, afhankelijk van het stadium waarin de tumor wordt opgespoord, verschillende vormen van behandeling toegepast: chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie en combinaties hiervan. Dukes A tumoren kennen een uitstekende prognose met chirurgie alleen. Ook Dukes B tumoren worden met name chirurgisch behandeld. Voor Dukes C tumoren wordt na operatie adjuvante chemotherapie geadviseerd. Bij Dukes B tumoren zijn de resultaten van adjuvante chemotherapie nog niet eenduidig. Dukes D tumoren worden met name met palliatieve chemotherapie behandeld.

Bij endeldarmkanker (rectum carcinoom) is een van de grote problemen het optreden van een lokaal recidief na het chirurgisch verwijderen van het carcinoom. Het recidiefpercentage wordt niet alleen toegeschreven aan de anatomische restricties in het kleine bekken, die chirurgie bemoeilijken. Variaties in het recidiefpercentage tussen verschillende Nederlandse ziekenhuizen bleken samen te hangen met de lokalisatie van het carcinoom, de definitie van het begrip recidief, de operatietechniek en met het wel of niet gegeven zijn van radiotherapie (IKW-project, 1997). Het lokale recidief is moeilijk te behandelen. De laatste jaren zijn twee behandelingsvormen geïntroduceerd, die het percentage lokale recidieven hebben verlaagd: TME (Total Mesorectal Excision) en preoperatieve radiotherapie. Om een definitief antwoord te kunnen geven op de vraag of radiotherapie extra bijdraagt aan de lokale controle is het noodzakelijk om optimale chirurgie te standaardiseren en te controleren op kwaliteit. In Nederland is in 1995 een samenwerkingsverband opgericht van chirurgen, pathologen en radiotherapeuten, dat een belangrijke rol speelt bij de in 1996 gestarte TME-studie.

Chemotherapie wordt toegepast voor het behandelen van metastasen (uitzaaiingen). Dit kan gebeuren meteen na een chirurgische ingreep, met het oog op micro-metastasen, die gezien het stadium van de ziekte waarschijnlijk worden geacht, zogenaamde adjuvante chemotherapie, of bij reeds aanwezige metastasen (palliatieve chemotherapie). Alhoewel het niet goed mogelijk is om de effecten van verschillende behandelingsvormen (chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en immunotherapie) los van elkaar te beschouwen, wordt in dit hoofdstuk verder alleen ingegaan op chemotherapie en immunotherapie.

3.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Palliatieve chemotherapie

Bij de palliatieve chemotherapie is geen duidelijk verschil tussen de resultaten behaald bij patiënten met gemetastaseerd dikke darm carcinoom of patiënten lijdend aan gemetastaseerd endeldarm carcinoom.

De behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom heeft zich tot nu toe, wat betreft de chemotherapie, gericht op remming van de activiteit van het enzym thymidilaat synthetase met antimetabolieten als 5-fluorouracil en raltitrexed. Dit enzym is essentieel voor de synthese van thymidinetrifosfaat, een nucleotide noodzakelijk voor de DNA-synthese. De vorming van nieuw DNA, nodig voor de celdeling wordt hierdoor geremd. Het standaardmedicament voor deze remming is 5-fluorouracil, waarvan ongeveer in 1985 synergisme werd aangetoond met folinezuur. Folinezuur versterkt het therapeutisch en toxisch effect van 5-fluorouracil door de binding van fluorodeoxyuridilzuur (een metaboliet van 5-fluorouracil) met het enzym thymidilaat synthetase te stabiliseren en daarmee de remming van dit enzym te vergroten. Raltitrexed heeft bij de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaal carcinoom een vergelijkbare effectiviteit als de combinatie 5-fluorouracil/folinezuur. Voordeel vormt het eenvoudiger toedieningsschema van raltitrexed. Hier tegenover staan de hogere kosten. De bijwer-

kingen van raltitrexed zijn anders, maar niet milder. De behandeling van gemetastaseerde colorectaal carcinoom is dan ook de combinatie van 5-fluorouracil en folinezuur geworden. In een meta-analyse (Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000) is aangetoond dat deze behandeling de tijd tot ziekteprogressie verlengt, evenals de uiteindelijke overleving, zonder dat de effecten op de kwaliteit van leven duidelijk zijn geworden, ondanks grote aantallen patiënten in studie. Desalniettemin is duidelijk geworden dat behandeling met deze op 5-fluorouracil gebaseerde behandelingsschema's beter is dan niet behandelen.

Aangezien dikke darmkanker meestal in eerste instantie metastaseert naar de lever zijn ook regionale toedieningsschema's van 5-fluorouracil in de arteria hepatica onderzocht. In dezelfde overview (Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000) blijkt opnieuw dat de overleving toeneemt door de intra-arteriële toediening, zij het niet meer dan bij systemische toediening.

Behandeling met 5-fluorouracil al dan niet in combinatie met folinezuur heeft het grote nadeel van intraveneuze toediening. De laatste jaren zijn door betere kennis van de farmacologie van 5-fluorouracil ook derivaten onderzocht in tabletvorm. Deze orale 5-fluorouracil derivaten maken daarbij gebruik van betere inzichten in de farmacokinetiek en -dynamiek. Door toevoeging van middelen die de opname bevorderen en de afbraak remmen wordt langdurige intraveneuze toediening van 5-fluorouracil nagebootst, vaak met veel lagere doseringen dan tot dusver voor mogelijk was gehouden. Desondanks worden de bijwerkingen die samenhangen met langdurige intraveneuze toediening van 5-fluorouracil (hand/foot syndroom) vaker waargenomen. Tot nu toe is van deze oraal beschikbare 5-fluorouracil afgeleiden niet meer dan evenwaardigheid aan 5-fluorouracil in combinatie met folinezuur aangetoond. Desalniettemin is het gemak van toediening (oraal) groter, zodat mag worden verwacht dat deze middelen in de toekomst toepassing zullen krijgen (Pazdur, 2000).

Recentelijk zijn irinotecan (een topo-isomerase I remmer) en oxaliplatine (een platinumverbinding) geregistreerd voor de eerstelijns (ook wel primaire) behandeling van inoperabel of gemetastaseerd coloncarcinoom in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur. Irinotecan is tevens geregistreerd voor de tweedelijns (ook wel secundaire) behandeling. Irinotecan blokkeert tijdens de expositie aan de tumorcel de activiteit van topo-isomerase I. Topo-isomerase I houdt het enkelstrengs DNA-molecuul intact, zodat enkelstrengs DNA kan worden afgelezen. Remming door topo-isomerase I remmende verbindingen leidt tot apoptose en celdood. Van irinotecan is aangetoond dat er een 13% responsactiviteit bestaat bij patiënten die falen op behandeling met 5-fluorouracil met een gemetastaseerd dikke darmcarcinoom (Cunningham et al., 1998) en dat voorts behandeling met dit medicament leidt tot de verbetering van de overleving met enkele maanden en de kwaliteit van leven bij patiënten die falen op 5-fluorouracil behandeling (Rouger et al., 1998).

Oxaliplatine is een derde generatie platinumverbinding en heeft duidelijke activiteit in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur tegen dikke darmkanker, zelfs wanneer de combinatie 5-fluorouracil en folinezuur faalt. De gegevens over oxaliplatine gegeven als 'single agent' wettigen tot nu toe niet een duidelijke plaatsbepaling (Giacchetti et al, 2000).

De plaats van deze beide middelen bij de behandeling van coloncarcinoom is nog niet definitief vastgesteld (zie verder *paragraaf 3.1.3* over toekomstverwachtingen).

Adjuvante chemotherapie

Adjuvante chemotherapie voor patiënten met dikke darmkanker, tot nu toe met uitzondering van rectumcarcinoom, is van duidelijke waarde gebleken (MacDonalds, 1999). Onder adjuvante chemotherapie wordt verstaan die vorm van chemotherapie die met een curatieve intentie na de primaire behandeling met chirurgie wordt toegepast bij patiënten met een hoge kans op een recidief en/of metastasen op afstand (in de lever). Ook een Nederlandse studie bevestigt de internationale bevindingen dat toepassing van 5-fluorouracil en folinezuur gedurende een half jaar de kans op uitzaaiingen vermindert en overleving laat toenemen. Het duidelijkst is het effect bij patiënten met een stadium Dukes C dikke darmcarcinoom, minder duidelijk is dit het geval bij Dukes B dikke darmcarcinoom. De consensus in Nederland is dat adjuvante chemotherapie met 5-fluorouracil en folinezuur gedurende een half jaar, waarbij het schema ter discussie staat, aanbevolen wordt bij patiënten bij wie bij operatie een Dukes C colon carcinoom wordt vastgesteld. Bij stadium Dukes B betreft dit nog een onderzoeksbehandeling. Bij het rectumcarcinoom is deze aanvullende, adjuvante, chemotherapie minder van waarde gebleken (MacDonalds, 1999).

Preventieve chemotherapie

Duidelijk is de laatste jaren geworden dat dikke darmcarcinomen zich via een voorstadium, een poliep (adenoma), ontwikkelen. Het ontstaan van darmpoliepen, tot nu toe bestudeerd bij patiënten met een erfelijke eigenschap die leidt tot het multiple ontstaan van dergelijke dikke darm slijmvlieswoekeringen, heeft aangetoond dat toepassing van NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) het optreden van darmpoliepen vermindert. Ook de incidentie van colorectale carcinomen neemt af met het gebruik van aspirine of andere NSAID's. Twee grote prospectief opgezette studies en een case-control studie lieten zien dat de grootste reducties in het voorkomen van colorectale carcinomen werden bereikt bij mensen die aspirine gedurende tenminste 10 of zelfs 20 jaar gebruikt hadden.

Een belangrijk nadeel van aspirine en de andere NSAID's zijn de maag/darm bezwaren (zie *hoofdstuk 15 van deel A*). De ontwikkeling van NSAID's met minder maag/darm bezwaren, met name specifieke COX-2 remmers en de tot nu toe het beste bestudeerde verbinding exisulind, wettigt de verwachting dat, indien werkzaamheid inderdaad blijkt, toepassing van deze medicamenten in de preventie van dikke darmcarcinoom een grote vlucht zal nemen. Meer dan de directe NSAID-effecten op de COX-2 enzymwerking dragen deze middelen bij tot de ontwikkeling van apoptose door remming van het enzym GMP-fosforylesterase in kankerweefsel. De minimum werkzame dosis aspirine/andere NSAID's, die enerzijds een bescherming bieden tegen het ontstaan van colorectale carcinomen en anderzijds zo min mogelijk maag/darmklachten geeft is nog niet vastgesteld. Ook de optimale behandelingsduur is nog een punt van onderzoek. Het is niet ondenkbaar dat mensen hiervoor gedurende tien of enkele tientallen jaren medicatie zullen moeten slikken. Dit betekent dat prospectief onderzoek naar deze vraagstelling grote aantallen proefpersonen en zeer langdurige medicamenteuze interventies vraagt.

3.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange termijn (5-10 jaar)

Verbeterde diagnostiek

Er vinden belangrijke ontwikkelingen plaats op het gebied van de diagnostiek, zowel door nieuwe moleculair-biologische als door genetische inzichten. Deze ontwikkelingen zullen veel consequenties hebben voor de keuze van behandeling en de mate van follow-up van patiënten.

Metastasering naar regionale lymfklieren is een belangrijke prognostische factor bij colorectale tumoren. Er komen steeds meer mogelijkheden tot detectie van micrometastasen met behulp van moleculair-biologische technieken. Liefers et al. (1999) onderzochten of de detectie van micrometastasen met behulp van de 'reverse transcriptase'-polymerasekettingreactie (RT-PCR) gebruikt kan worden om patiënten met een colorectaal carcinoom in Dukes B-stadium met een hoge tumorrecidiefkans te selecteren. In de meeste colorectumtumoren komt carcino-embryonaal antigeen (CEA) tot expressie, maar niet in normale weefsels. Door na te gaan of in patiëntenmateriaal RNA van het CEA-gen met RT-PCR kon worden vermenigvuldigd, kan worden vastgesteld of er tumorcellen in het materiaal aanwezig zijn. Hiermee kan één tumorcel te midden van miljoenen normale cellen worden gedetecteerd. De kankerspecifieke overleving in de groep waarbij zo micrometastasen werden gevonden was 50% in tegenstelling tot 91% in de groep patiënten zonder micrometastasen. Deze resultaten laten zien dat in de toekomst hoogrisicopatiënten steeds beter kunnen worden geclassificeerd, waardoor zij mogelijk baat kunnen hebben bij adjuvante therapie.

Het inzicht in de genetische veranderingen die bijdragen aan de kans coloncarcinoom te krijgen en in de genetische veranderingen die leiden tot min of meer gevoeligheid voor chemotherapie, schrijdt snel voort. De belangrijkste genafwijkingen die ten grondslag liggen aan de bekende erfelijke vormen van darmkanker zijn geïdentificeerd. Hierdoor is nu in vele families met erfelijke darmkanker DNA-diagnostiek mogelijk: bij de patiënten kan het oorzakelijk gendefect worden aangetoond en vervolgens kan bij hun gezonde familieleden door bloedonderzoek worden bepaald wie wel en wie geen drager is van deze erfelijke aanleg (presymptomatische DNA-diagnostiek).

Ook zal genetisch onderzoek van tumoren in de toekomst van belang zijn voor de grote groep patiënten met sporadische darmkanker (niet-erfelijk bepaald): in de nabije toekomst kan waarschijnlijk door DNA-analyse van de tumor de prognose van de ziekte beter worden bepaald en kan op grond daarvan de behandeling van patiënten worden verbeterd. Een voorbeeld van een genetische marker die mogelijk in de toekomst de keuze van adjuvante chemotherapie mede kan gaan bepalen is de MSI (microsatelliet-stabiliteit)-status van de tumor. Dit is één van de genetische factoren die in de pathofysiologie van het coloncarcinoom een belangrijke rol lijkt te spelen in het ontstaan van defecten in enzymen die DNA-fouten herstellen ('mismatch repair'-enzymen) (Gryfe et al., 2000). In hoeverre hierdoor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van dikke darmkanker zal worden beïnvloed, is onduidelijk (Esteller et al., 2001).

Verbeterde chemotherapie

Hier komen drie ontwikkelingen aan de orde: de uitbreiding van de behandelcombinaties met de recent geregistreerde middelen irinotecan en oxaliplatine, de ontwikkeling van orale toedieningsvormen en de ontwikkeling van nieuwe agentia.

Deze nieuwe ontwikkelingen hebben eerst gevolgen voor de palliatieve behandeling. Pas als onderzoek effect laat zien voor deze patiënten, wordt onderzoek naar deze ontwikkelingen in de adjuvante setting gestart.

- Combinatietherapie

De combinatie van 5-fluorouracil met irinotecan en ook met oxaliplatine laat veelbelovende resultaten zien op basis van de nu beschikbare informatie uit de uitgevoerde studies. Een tweetal grote gerandomiseerde studies wijst op een verbetering van de responspercentages, de ziektevrije overleving en waarschijnlijk ook de overleving door het hanteren van de combinatie van irinotecan en 5-fluorouracil met folinezuur in vergelijking met 5-fluorouracil met folinezuur alleen. De bijwerkingen van deze behandeling lijken, in tegenstelling tot de verwachting, niet toe te nemen. Met name is de frequentie van ernstige diarree niet opmerkelijk (Anonymus, 2000; Douillard et al., 2000; Saltz et al., 2000).

Op dit moment, begin 2001, lijkt de standaard chemotherapie voor patiënten met gemetastaseerd dikke darmcarcinoom de combinatie van 5-fluorouracil, folinezuur en irinotecan te worden, hetzij in een 3 wekelijks, hetzij in een wekelijks toedieningsschema.

Minder uitgesproken zijn de resultaten tot nu toe van de combinatie van 5-fluorouracil, folinezuur en oxaliplatine (Armand et al., 2000). Desalniettemin mag worden aangenomen dat ook hier de behandelingsresultaten van de combinatie van oxaliplatine, 5-fluorouracil en folinezuur, gunstiger zullen zijn dan van 5-fluorouracil en folinezuur alleen. Een Nederlands onderzoek, geëntameerd vanuit de Universiteit van Groningen, hiernaar loopt nog.

Ook andere combinaties zijn natuurlijk in onderzoek. Deze lijken tot nu toe niet veel toe te voegen.

- Orale toedieningsvormen

Het is te verwachten dat de nieuwe orale 5-fluorouracil-derivaten gecombineerd zullen worden met oxaliplatine en irinotecan. Bovendien is te verwachten dat irinotecan ook oraal zal worden toegepast, nu fase 1 onderzoek in België en Nederland deze toedieningsweg heeft geëxploreerd.

- Andere agentia in ontwikkeling

De toegenomen basale kennis over het mechanisme waardoor een normale dikke darmcel verwordt tot tumorcel, leidt tot rationele ontwikkeling van nieuwe verbindingen, die op de ontsporingprocessen kunnen inwerken. Deze ontwikkeling van klassen nieuwe geneesmiddelen gericht op nieuwe aangrijpingspunten is niet wezenlijk anders dan die bij andere kankersoorten. Voor een overzicht wordt daarvoor verwezen naar *hoofdstuk 1 van deel A*. Gezien de fase van ontwikkeling wordt één uitzondering gemaakt.

Met name dient namelijk te worden genoemd de ontwikkeling van monoklonale antistoffen gericht op de receptor van de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Monoklonale antistoffen kunnen bepaalde typen tumorcellen vernietigen, zonder normale cellen te beschadigen. Deze stoffen herkennen bepaalde eiwitten op de membraan van de tumorcel en hechten hieraan. Hierdoor wordt het immuunsysteem geactiveerd om deze tumorcellen te attaqueren. Ook is het mogelijk dat een monoklonaal antilichaam zelf een antikankermiddel of een radioactieve stof aan zich heeft gehecht. Op die manier kunnen deze antilichamen worden gebruikt om de behandeling direct op de tumorcellen te richten (targeted therapy).

In vitro kon met monoklonale antistoffen gericht op de receptor van de VEGF, activiteit tegen dikke darm carcinoomcellen worden aangetoond, synergistisch met de behandeling van 5-fluorouracil. Ook bij patiënten behandeld met 5-fluorouracil/folinezuur in combinatie met recombinant monoklonale antistof tegen VEGF kon synergisme worden aangetoond, leidend tot een verbetering in response en mediane overleving (Bergsland et al., 2000). Bij aangetoonde werkzaamheid zal de behandeling intensiever worden door ingewikkelder combinaties. De toepassing van monoklonale antistoffen, met name de toepassing van de monoklonale antistoffen tegen VEGF zullen waarschijnlijk snel leiden tot behandeling in het kader van onderzoek in adjuvante studies. Deze agentia worden als zo beloftevol gezien dat de resultaten van studies bij gemetastaseerde patiënten ternauwernood zullen worden afgewacht voordat adjuvante studies worden geïnitieerd.

In dit kader is het onderzoek naar het effect van edrecolomab, eveneens een monoklonale antistof tegen dikke darm carcinoomcellen al of niet in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur van belang, waarvan geen positief resultaat kan worden vermeld, ofschoon de uiteindelijke resultaten nog niet zijn gepubliceerd (Panorex-studie).

Adjuvante immunotherapie

Actieve specifieke immunotherapie (ASI) is in Nederland bestudeerd (Vermorken et al., 1999). Hierbij maakt men gebruik van autologe (van de patiënt zelf) tumorvaccins om een specifieke immuunrespons op te roepen. De adjuvante vaccinatie wordt na de operatie toegepast. Bij patiënten met stadium Dukes C was geen significant klinisch effect aantoonbaar. Bij patiënten met stadium Dukes B bleek de ‘recurrence’ lager, en het recidiefvrij interval en recidiefvrije overleving significant beter. De totale overleving was echter niet statistisch significant beter. De waarde van deze aanvullende behandeling dient in een vervolgstudie te worden aangetoond, eventueel in combinatie met adjuvante chemotherapie.

Ook andere vormen van immunotherapie lijken in ontwikkeling te komen. Peptide vaccinatie, vaccinatie met door een virus veranderde coloncarcinoomcellen en vaccinatie met dendritische cellen zijn bijvoorbeeld mogelijkheden die op dit moment worden onderzocht (Kerr & Midgley, 2000).

3.1.4 Toekomstverwachting voor de lange termijn (10-20 jaar)

Op lange termijn zal, bij gebleken effect, de profylactische behandeling met ontstekingsremmende middelen van patiënten met een hoog risico op het verkrijgen van dikke darm kanker, hetzij familiair, hetzij door eerder vastgestelde poliepen, worden geïnitieerd. Ook de aanvullende behandeling bij patiënten met dikke darmkanker, bij wie een hoog risico op een tweede primaire tumor nu eenmaal bestaat, zal op deze wijze worden onderzocht (Sharma et al., 2001).

3.1.5 Conclusie

De toekomstverwachting ten aanzien van de behandelingsmogelijkheden met medicamenten tegen het ontstaan en behandeling van dikke darmkanker kan niet anders dan positief zijn. In de eerste plaats zullen preventieve maatregelen door genetic counseling het optreden van familiaire dikke darmkanker verminderen. Ook zal door betere kennis medicamenteuze beïnvloeding van dit erfelijkheidsgeïnduceerde patroon, verbeteringen met zich meebrengen. Lijkt de eerste stap in de ontwikkeling van poliepen nu beïnvloedbaar, het is voorspelbaar dat de volgende stap, van poliep naar kanker, ook beter ontrafeld, beïnvloedbaar zal blijken. De ontwikkeling van nieuwe cytostatica, zoals geschetst voor borstkanker in *hoofdstuk 1 van deel A*, zullen ongetwijfeld ook (deels) van toepassing blijken voor de behandelingsmogelijkheden van dikke darmkanker. De uiteindelijke verwachting lijkt gerechtvaardigd dat over 20 jaar de behandeling van dikke darm kanker met medicamenten lijkt op die van borstkanker. Preventieve maatregelen zijn mogelijk, adjuvante, na chirurgische resectie toegepaste behandeling geeft betere resultaten, systemische behandeling van gemetastaseerde ziekte geeft betere genezingskansen.

3.2 Toekomstige farmacotherapie bij dikke darm- en endeldarmkanker: gevolgen voor gezondheid en zorg

I. Wolff, A. van den Berg Jeths

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht. De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van dikke darm- en endeldarmkanker kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor dikke darm- en endeldarmkanker is voornamelijk de ziekenhuiszorg van belang. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de zorg. Hierbij gaat het met name om verbeteringen op het gebied van diagnostiek, screening, chirurgie en radiotherapie. Ontwikkelingen in chirurgie vallen buiten het kader van dit rapport. Wel wordt in deze paragraaf aandacht besteed aan ontwikkelingen in diagnostiek en screening. Over straling (zowel ten behoeve van diagnostiek als behandeling van kanker) is een aparte toekomstverkenning uitgevoerd (Lembrechts, in druk).

3.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de meest recente gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) voor wat betreft de incidentie en de doodsoorzakenstatistiek van het CBS voor wat betreft de sterftecijfers. Bij mannen neemt dikke darm- en endeldarmkanker tezamen de derde plaats in voor de incidentie en sterfte. Bij vrouwen komt deze kanker op de tweede plaats (Van Leer et al., 1999). In 1996 bedroeg het aantal nieuwe gevallen van dikke darmkanker 2.674 voor mannen en 2.765 voor vrouwen. Voor endeldarmkanker zijn deze cijfers respectievelijk 1.677 en 1.313 (Visser et al., 2000). De incidentiecijfers per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht voor dikke darmkanker staan vermeld in *tabel 3.1* en voor endeldarmkanker in *tabel 3.2*.

Prevalentiecijfers voor dikke darm- en endeldarmkanker zijn op landelijk niveau niet beschikbaar. Wel is een schatting gemaakt van de prevalentie in 1994 op basis van de gegevens van de kankerregistratie in de IKZ/SOOZ regio (Zuidoost-Noord-Brabant en Noord-Limburg). Hier is het aantal personen geregistreerd dat nog in leven is op 1-1-1993 en waarbij in de loop van 23 jaar (vanaf de start van de IKZ-registratie) de diagnose dikke darm- of endeldarmkanker is gesteld. Op basis hiervan is het aantal mensen in Nederland met dikke darmkanker in 1994 geschat op ongeveer 29.800 (13.200 mannen en 16.600 vrouwen) en het aantal mensen met endeldarmkanker op ongeveer 16.700 (8.800 mannen en 7.900 vrouwen) (Maas et al., 1997). Recentere prevalentiecijfers zijn niet beschikbaar.

Tabel 3.1: Incidentie van dikke darmkanker in 1996 per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994 (Bron: Visser et al., 2000; gegevens bewerkt door RIVM).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,00	0,01	0,03	0,44	1,69	2,92	0,34
Vrouwen	0,00	0,01	0,04	0,36	1,22	2,11	0,35

Tabel 3.2: Incidentie van endeldarmkanker in 1996 per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994 (Bron: Visser et al., 2000; gegevens bewerkt door RIVM).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,00	0,00	0,02	0,31	1,08	1,60	0,21
Vrouwen	0,00	0,00	0,02	0,21	0,55	0,89	0,16

In 1998 overleden in Nederland 1.627 mannen en 1.775 vrouwen aan dikke darmkanker. Voor endeldarmkanker zijn deze cijfers respectievelijk 535 en 462 (CBS-Doodsoorzakenstatistiek). De vijfjaarsoverleving, gecorrigeerd voor het effect van sterfte aan andere doodsoorzaken dan dikke darm- en endeldarmkanker, is tussen 1955 en 1992 toegenomen van 42% naar 56% (Van Leer, et al., 1999). De vijfjaarsoverleving in een vroeg stadium (Dukes A) bedraagt 88% en in een laat stadium slechts enkele procenten (Coebergh et al., 1995). Bij dikke darm- en endeldarmkanker is de overleving verbeterd door verminderde sterfte ten gevolge van de operatie (Van Leer et al., 1999).

De kosten van zorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 240 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,4% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en zorgsector staat vermeld in *tabel 3.3*.

Tabel 3.3: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker in 1994 naar zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	*Mannen*	*Vrouwen*	*Totaal*
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	15,8	15,9	31,7
- verpleegdagen	59,8	66,0	125,8
- dagbehandeling	0,8	0,5	1,3
- polikliniek	7,0	8,8	15,8
Categorale ziekenhuizen	11,8	12,7	24,5
Huisartsenzorg	0,3	1,3	1,6
Kruiswerk[a]	7,8	11,8	19,6
Extramurale farmaceutische hulp	2,2	2,1	4,3
Verzorgingshuizen[b]	1,1	3,6	4,7
Verpleeghuizen	3,0	7,8	10,8
Totaal	*109,6*	*130,5*	*240,1*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

3.2.2 Gevolgen voor de behandeling van dikke darm- en endeldarmkanker

Verbeterde diagnostiek

De ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek hebben gevolgen voor de keuze van behandeling en de follow-up. Er ontstaat steeds meer inzicht in tumorkarakteristieken met een prognostische waarde (zowel moleculair-biologisch als genetisch). Hierdoor komen er meer mogelijkheden voor selectie van hoogrisicopatiënten en kan de therapiekeuze worden aangepast. Met name geldt dit voor de patiënten met een colorec-

tumcarcinoom in Dukes B-stadium. Zo kan de detectie van micrometastasen met behulp van de 'reverse transcriptase'-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en/of de bepaling van de MSI (microsatellietstabiliteit)-status van de tumor van invloed worden voor de beslissing over adjuvante therapie. Hierdoor kan de overlevingskans toenemen. Tot nu toe wordt adjuvante chemotherapie na chirurgische resectie alleen gegeven aan patiënten met Dukes C-carcinoom. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat deze therapie bij deze patiënten de overleving verlengt.

Ook zal zogenaamde genetic counseling bij familiair voorkomen van darmkanker meer mogelijkheden gaan bieden en meer toepassing gaan vinden. De belangrijkste genafwijkingen die ten grondslag liggen aan de bekende erfelijke vormen van darmkanker zijn geïdentificeerd. Hierdoor kan op dit moment in ongeveer de helft van de families met hereditair non-polyposis-colon-rectumcarcinoom (HNPCC) en 65% van de families met familiaire adenomateuze polyposis (FAP) bij patiënten met darmkanker het oorzakelijke gendefect worden aangetoond en vervolgens bij hun gezonde familieleden door bloedonderzoek worden bepaald wie wel en wie geen drager van deze erfelijke aanleg is (presymptomatische DNA-diagnostiek). Preventieve maatregelen kunnen vervolgens worden gericht op degenen die feitelijk drager blijken van de genmutatie. Voor familieleden die geen drager blijken te zijn, kunnen verdere controles achterwege blijven. Dit betekent bijvoorbeeld bij HNPCC dat de periodieke colonoscopieën nog maar bij de helft van de familieleden die tot dan toe periodiek werden onderzocht, hoeven te worden voortgezet (Menko et al., 1999a). Presymptomatische DNA-diagnostiek in families met HNPCC en FAP wordt thans toegepast in de kliniek. Periodieke colonoscopie en poliepectomie bij HNPCC reduceren waarschijnlijk de kans op het optreden van en het overlijden ten gevolge van darmkanker (= standaardmethode van preventie bij HNPCC). Naar verwachting van de geraadpleegde experts zullen er in de toekomst meer gendefecten bekend worden.

De dragers van gendefecten kunnen, bij gebleken werkzaamheid, baat hebben bij chemopreventie met ontstekingsremmende middelen. De bijdrage aan de vermindering van de totale ziektelast en sterfte aan dikke darm- en endeldarmkanker zal wel beperkt zijn, omdat slechts een klein deel van de ziekte erfelijk bepaald lijkt (circa 5%) (Menko et al., 1999a; Menko et al., 1999b.)

Verbeterde chemotherapie

- Palliatieve behandeling

De huidige combinaties voor de palliatieve behandeling van dikke darm- en endeldarmkanker zullen op korte termijn worden uitgebreid met de nieuwe cytotoxische middelen irinotecan en/of oxaliplatine. Naar verwachting voegt dit enkele maanden toe aan de overleving. Onderzoek geeft aan dat de toevoeging van irinotecan leidt tot een overlevingswinst van ongeveer 2 à 3 maanden, zonder dat deze intensivering van de behandeling leidt tot een verlies aan kwaliteit van leven.

De geraadpleegde experts geven aan dat de orale toedieningsvorm van 5-fluorouracil niet per definitie tot een groter gebruiksgemak hoeft te leiden. De orale medicatie dient namelijk veel frequenter te worden toegediend dan de intraveneuze vorm. Daarnaast zal waarschijnlijk altijd minstens één van de middelen van de combinatie intraveneus gege-

ven moeten worden, waardoor het voordeel van de orale toediening van 5-fluorouracil bij simultane behandeling grotendeels verloren gaat. Toch wordt wel verwacht dat de orale vormen, zeker in eerste instantie, (brede) toepassing zullen gaan vinden. De ontwikkeling van een orale vorm van irinotecan is nog in een zodanig vroeg stadium dat de geraadpleegde experts hierover nog geen verwachting kunnen uitspreken.

Ten aanzien van de verwachtingen voor de nieuwe kankerremmende middelen zoals de VEGF-remmers (angiogenese remming), maar ook de andere aangrijpingspunten zoals beschreven voor borstkanker in *hoofdstuk 1 van deel A* heerst onder de geraadpleegde experts terughoudendheid. Deze ontwikkelingen zijn nog in een te vroeg stadium om de betekenis ervan echt in te kunnen schatten. Maar er is een gerede kans dat een of meer van deze ontwikkelingen middelen oplevert die een effect zullen hebben en zullen worden toegevoegd aan de behandeling. Hierdoor zal – evenals bij borst- en longkanker is aangegeven – de behandelingsduur worden verlengd.

- Adjuvante behandeling

Alle ontwikkelingen die bij de palliatieve behandeling zijn gesignaleerd zullen ook een plaats gaan krijgen bij de adjuvante behandeling, indien werkzaamheid wordt aangetoond. Adjuvante studies worden pas geïnitieerd nadat de resultaten van de studies bij gemetastaseerde patiënten werkzaamheid hebben laten zien. De verwachting is echter dat dit steeds vaker niet meer wordt afgewacht en dat introductie van nieuwe middelen en nieuwe combinaties in de adjuvante setting steeds sneller zal gaan plaatsvinden. Dit zal met name gaan gelden voor de nieuwe klassen van middelen zoals de VEGF-remmers, omdat de verwachtingen voor dergelijke stoffen hooggespannen zijn.

In de adjuvante setting zijn hiernaast nog andere ontwikkelingen van belang, zoals active specific immunotherapy (ASI). Mogelijk biedt deze vorm van immunotherapie een stap voorwaarts voor de groep patiënten waar tot nu toe geen adjuvante behandeling voor geïndiceerd is. Tot nu toe hebben immunomodulantia slechts een gering effect en worden daarom alleen toegepast wanneer het aantal tumorcellen in de patiënt beperkt is, zoals in de adjuvante setting, wanneer na een operatie eventueel nog micrometastasen aanwezig zijn. Deze ontwikkeling is dus niet relevant voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde ziekte.

Preventie

- Chemopreventie

Over de effecten van de preventie van dikke darm- en endeldarmkanker door middel van (langdurig) gebruik van NSAID's zijn de geraadpleegde experts nog terughoudend wegens het ontbreken van voldoende bewijs. Nadat er uit epidemiologische studies aanwijzingen kwamen dat aspirine het risico op darmkanker mogelijk kon verminderen, zijn er enkele interventiestudies uitgevoerd. Deze studies hebben echter geen overtuigend effect laten zien. Op dit moment kunnen aspirine en andere ontstekingsremmers daarom nog niet worden aanbevolen. Het gebruik van deze medicijnen kent tevens bijwerkingen in het maagdarmkanaal en aspirine kan de kans op een hersenbloeding verhogen. In toekomstig onderzoek zullen zowel de positieve als de negatieve effecten van deze medicijnen tegen elkaar moeten worden afgewogen. Op dit moment lopen er nog

verschillende andere chemopreventiestudies die het effect van aspirine en andere ontstekingsremmende middelen op het ontstaan van darmkanker bestuderen (Van Leer et al., 2000). Mocht hierbij werkzaamheid in preventieve zin worden aangetoond dan zal deze vorm van chemopreventie vooral toepassing gaan vinden bij personen met een erfelijk bepaalde kans op darmkanker en personen met eerder vastgestelde poliepen. Het gebruik van de ontstekingsremmende middelen zal dan vroeg moeten worden gestart en langdurig worden voortgezet.

- Screening d.m.v. bevolkingsonderzoek

Zowel de opsporing van poliepen als de opsporing van vroege stadia van darmkanker zal een groot effect hebben op de overleving. Door screening wordt de kanker in een vroeger stadium ontdekt, waardoor kan worden volstaan met chirurgische verwijdering. Intensieve screening door middel van regelmatige sigmoïdscopie/colonoscopie vindt op dit moment plaats bij hoogrisicogroepen. Dit zijn patiënten met darmziekten als colitis ulcerosa, mensen bij wie adenomateuze poliepen zijn verwijderd en leden van families met familiaire of erfelijke vormen van dikke darm- en endeldarmkanker. De geraadpleegde experts verwachten voorlopig geen grootschalig bevolkingsonderzoek. De gezondheidsraad heeft hier recentelijk een rapport over uitgebracht (Gezondheidsraad, 2001). Hierin wordt geconcludeerd dat de introductie van een landelijk bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker serieuze overweging verdient, maar nog veel vragen oproept. In Nederland en andere landen worden proefprojecten - in de vorm van wetenschappelijke experimenten en haalbaarheidsonderzoek – voorbereid voor landelijk bevolkingsonderzoek naar kanker van de dikke darm en endeldarm. Aanleiding vormen de gunstige uitkomsten van experimentele onderzoeken naar het effect van screening op de sterfte aan dikke darm- en endeldarmkanker in het buitenland. Deze studies en de resultaten worden beschreven in de rapportage van de Gezondheidsraad (2001). Er zijn echter nog belangrijke vragen over de beste screeningsstrategie. Deze verschillende vragen die eerst moeten worden beantwoord, betreffen de screeningsstrategie: de keuze van de screeningsmethode (faecal-occult-blood test (FOBT), sigmoïdscopie, colonoscopie of virtuele colonoscopie; zie voor toelichting op deze methoden het rapport van de Gezondheidsraad, 2001), het screeningsinterval, de leeftijdsgrenzen voor de doelgroep en de indicaties voor nadere diagnostiek. Door de invoering van een landelijk bevolkingsonderzoek naar dikke- darm en endeldarmkanker zal de kanker in een vroeger stadium worden opgespoord. Hierdoor zal de sterfte en de ziektelast (van met name de uitgezaaide kanker) verminderen (Gezondheidsraad, 2001).

Geconcludeerd kan worden dat er voor de behandeling en de gezondheidstoestand van patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker verschillende relevante ontwikkelingen gaande zijn. Op korte termijn zullen de palliatieve chemotherapiecombinaties naar verwachting worden uitgebreid met irinotecan en eventueel oxaliplatine. Hierdoor zal enkele maanden overlevingswinst kunnen worden bereikt. Dit zal worden gevolgd in de adjuvante setting. Op de langere termijn zullen mogelijk geheel nieuwe middelen zoals de VEGF-remmers voor uitbreiding van de behandeling zorgen. Deze ontwikkeling en de gevolgen hiervan zijn echter nog onzeker. De toename van diagnostische mogelijkheden zal de keuze voor behandeling en voor follow-up belangrijk gaan beïnvloeden. Op

het gebied van de chemopreventie bestaat nog terughoudendheid. Afhankelijk van de antwoorden op verschillende vragen zal screening d.m.v. bevolkingonderzoek in de toekomst mogelijk worden ingevoerd.

3.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Ziekenhuiszorg

- Verbeterde diagnostiek
De nieuwe diagnostische mogelijkheden zullen resulteren is veel extra werk en kosten. Door de verbeterde diagnostische mogelijkheden voor de identificatie van patiënten met ongunstige tumorkarakteristieken zal het volume aan adjuvante therapie toenemen, indien inderdaad een deel van de patiënten met een colorectumcarcinoom in Dukes B-stadium ook met adjuvante therapie behandeld gaat worden.

Presymptomatische DNA-diagnostiek in families met erfelijke darmkanker maakt het mogelijk om dragers van gendefecten te selecteren. Hierdoor hoeven de preventieve maatregelen alleen voor deze patiënten te worden ingezet. Dit betekent bijvoorbeeld bij HNPCC dat de periodieke colonoscopieën nog maar bij de helft van de familieleden die tot dan toe periodiek werden onderzocht, hoeven te worden voortgezet.

- Verbeterde chemotherapie
Door de uitbreiding van de huidige behandelcombinatie met irinotecan of oxaliplatine zullen er meer geneesmiddelen gebruikt worden per patiënt. Ook zal de behandelduur toenemen, als gevolg van het positieve effect op de overleving. De nieuwe middelen zullen duur zijn. Dit betekent dat de kosten van de geneesmiddelen naar verwachting exponentieel zullen toenemen. Deze kosten komen ten laste van het intramurale budget. Mogelijk dat de orale toedieningsvormen van 5-fluorouracil en verder in de toekomst van irinotecan, ten laste kunnen komen van het extramurale budget, maar dit zal afhankelijk zijn van beleidskeuzes. De grotere effectiviteit van de nieuwe behandelcombinaties kan zich anderzijds wel vertalen in minder gebruik van ziekenhuiszorg (minder opnames), hetgeen weer besparing tot gevolg kan hebben.

- Adjuvante immunotherapie
Indien uit vervolgonderzoek blijkt dat deze therapie de prognose verbetert, zal deze therapie mogelijk worden toegevoegd aan de adjuvante behandelmogelijkheden voor een deel van de patiënten (Dukes B). Deze therapie is bewerkelijk en dus waarschijnlijk kostbaar (Bremers, 1999).

- Nieuwe agentia
Nieuwe middelen zoals de VEGF-remmers zullen naar verwachting zeer kostbaar zijn. Indien deze middelen er komen zullen ze worden toegevoegd aan de behandeling en niet ter vervanging van reeds bestaande middelen dienen. Deze ontwikkelingen zijn echter naar mening van de geraadpleegde experts nog te onzeker voor verdere uitspraken.

Extramurale farmaceutische zorg

Indien chemopreventie met ontstekingsremmende middelen effectief blijkt te zijn, zal deze langdurige behandeling een volumetoename van de extramurale farmaceutische zorg betekenen. De oudere NSAID's zijn relatief goedkope middelen. De COX-2 remmers daarentegen hebben een aanzienlijk hogere prijs (zie ook *hoofdstuk 16 van deel A*).

Screening

Een eventueel bevolkingsonderzoek naar dikke darm- en endeldarmkanker heeft belangrijke consequenties voor de gezondheidszorg. Grote aandacht verdienen de consequenties voor de capaciteit aan menskracht en voorzieningen, vooral voor de colonoscopie. Hierbij dienen ook betrokken te worden de indicaties voor surveillance (periodieke colonoscopische controle, ook wel follow-up genoemd, van mensen bij wie kanker of een adenomateuze poliep is gevonden), de vraag hoe vaak colonoscopie nodig is en wanneer colonoscopie achterwege kan blijven.

De Gezondheidsraad (2001) rekent voor dat bij een sober programma van eenmalig endoscopische screening, bijvoorbeeld onder allen die 55 jaar worden, het in Nederland gaat om jaarlijks bijna 200.000 uit te nodigen personen. Behalve voor het screeningsonderzoek is capaciteit nodig voor nader onderzoek en voor surveillance. De werving, opleiding en bij- en nascholing van voldoende personeel zal hoe dan ook een fors probleem zijn.

Voor de verschillende mogelijke screeningsmethodes zijn economische analyses uitgevoerd. De kosteneffectiviteitsratio's zouden vergelijkbaar of lager zijn dan die van bevolkingsonderzoek naar borstkanker en veel lager dan die van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker (zie voor een overzicht Gezondheidsraad, 2001).

Geconcludeerd kan worden dat er verschillende ontwikkelingen gaande zijn die veel gevolgen kunnen hebben voor de organisatie en de kosten van de zorg voor patiënten met dikke darm- en endeldarmkanker. Er zijn verwachtingen geformuleerd ten aanzien van uitbreiding van de chemotherapeutische behandelmogelijkheden en de diagnostische methoden. De eventuele invoering van een bevolkingsonderzoek zal grote consequenties hebben. De geschetste ontwikkelingen hebben zowel kostenverhogende als kostenverlagende effecten. De nieuwe geneesmiddelen en diagnostische technieken zullen de kosten aanzienlijk doen stijgen, maar anderzijds kunnen bijvoorbeeld de presymptomatische DNA-screening en vroegtijdige opsporing follow-up activiteiten en chemotherapie besparen.

Literatuur

Anonymus. FDA approves Irinotecan as first line therapy for colorectal cancer. Oncology (Huntingt) 2000; 14: 652-654.

Armand JP, Boige V, Remond EA. Oxaliplatin in colorectal cancer, an overview. Seminars in Oncology 2000; 27 (suppl. 10): 96-104.

Bergsland E, Herwiz H, Fehrenbacher L, et al. A randomized phase II trial comparing VEGF + 5-Fluouracil Leucovorin to 5-fluorouracil/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. Proceedings American Society of Clinical Oncology 2000; 19: 242A, (abstr. 939).

Bremers AJA. Immunotherapie bij coloncarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 1332-1333.

Coebergh JWW, van der Heijden LH, Jansen-Heijnen MLG (red.). Cancer incidence and survival in the southeast of the Netherlands 1995-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry. Eindhoven: IKZ, 1995.

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer. Systemic review and meta analysis. Br Med J 2000; 3421: 543-545.

Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of Irinotecan + supportive care versus supportive care alone after Fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413-1418.

Damhuis RAM, Schouten LJ, Visser O (eds.). Gastrointestinal cancer in the Netherlands 1989-1992. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 1996.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with Fluorouracil compared with Fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. Lancet 2000; 355: 1041-1047.

Esteller M, Gonzales S, Risqueses RA, et al. K-ras en P-16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 299-304.

Frazier ML, Su Li-Kuo, Amos CI, et al. Current applications of genetic technology in predisposition testing and microsatellite instability, assays. J Clin Oncol 2000; 18 (suppl. 1): 70-74.

Gezondheidsraad: Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr 2001/01.

Giacchetti S, Perboint B, et al. Phase III multicenter randomized trial of Oxaliplatin added to chromomodulated Fluouracil/Leucovorin as first line treatment of metastastic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 8: 136-147.

Gryfe R, Kim H, Aronson MD, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in patients with colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342: 69-77.

Kerr DJ, Midgley RS: Immunotherapy for colorectal cancer potential: application in an adjuvant setting. Seminars in Oncology 2000; 27 (5) (suppl. 10): 132-137.

Leer EM van, Cleton FJ, Leeuwen FE van (eindredactie). Signaleringsrapport Kanker 1999. Amsterdam: Nederlandse Kankerbestrijding, 1999.

Lembrechts J. Straling bij diagnose en behandeling van enkele vormen van kanker: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. RIVM rapport nummer 605910 006. Bilthoven: RIVM (in druk).

Liefers G-J, Cleton-Jansen A-M, Velde CJH van de, et al. Prognose bij colorectumcarcinoom in Dukes-stadium B in verband gebracht met molculair-genetisch aangetoonde micrometastasering in lymfklieren. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 739-42.

Lynch PM, Kohlmann W, Ward P. American Society of Clinical Oncology, Clinical Practice Forum Book, 2000: 44-51.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

MacDonalds JS. Adjuvant therapy of colon cancer. CA Cancer J Clin 1999; 49: 202-219.

Menko FH, Griffioen G, Wijnen JTh, Tops CMJ, Fodde R, Vasen HFA. Genetica van darmkanker. I. Erfelijke achtergrond van sporadische en familiaire darmkanker. Ned Tijdschr Geneeskd 1999a; 143: 1201-1206.

Menko FH, Griffioen G, Wijnen JTh, Tops CMJ, Fodde R, Vasen HFA. Genetica van darmkanker. II. Erfelijke achtergrond van sporadische en familiaire darmkanker. Ned Tijdschr Geneeskd 1999b; 143: 1207-1211.

Pazdur R. The oral fluorinated pyrimidines. Investigational New Drugs 2000; 18: 297-391.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Rouger P, Cutsem E van, Bajetta E, et al. Randomized trial of Irinotecan versus Fluorouracil by continuous infusion after Fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1407-1412.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan + 5FU and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 905-914.

Sharma RA, Manson MM, Gescher A, et al. Colorectal cancer chemoprevention: biochemical targets and clinical development of promising agents. Eur J Cancer 2001; 37: 12-22.

Vermorken JB, Claessen AM, Tinteren H van, et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 345-350.

Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijck JAAM van (eds.). Incidence of Cancer in the Netherlands. 1996. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.

4 DIABETES MELLITUS

Samenvatting

Diabetes mellitus (suikerziekte) is een syndroom, dat wordt gekarakteriseerd door een toestand van chronische hyperglycemie (verhoogd glucosegehalte van het bloed). Chronische hyperglycemie kan leiden tot afwijkingen en functiestoornissen van vele organen en orgaansystemen, met name van ogen, nieren, zenuwstelsel en hartvaatstelsel. Bij type 1 diabetes is er sprake van vrijwel volledige insulinedeficiëntie (tekort aan insuline). Type 2 diabetes wordt gekarakteriseerd door insuline-resistentie (ongevoeligheid van de receptoren voor insuline). Het doel van de behandeling is om de diabetes-patiënt een zo normaal mogelijk leven te kunnen laten leiden, met zo min mogelijk kans op complicaties. Een optimale bloedsuikerregulatie is hiervoor een voorwaarde.

Het huidige geneesmiddelenaanbod bij diabetes bestaat uit twee categorieën: de orale bloedsuikerverlagende middelen en de insulinepreparaten. Een keuze hieruit wordt bepaald door het type diabetes en de mate van insulinedeficiëntie. Type 1 diabetes-patiënten dienen altijd te worden behandeld met insuline preparaten. De huidige orale bloedsuikerverlagende middelen voor de behandeling van type 2 diabetes zijn: middelen die de insulinesecretie stimuleren (sulfonylureumderivaten en repaglinide), middelen die de insulinegevoeligheid verhogen (insuline sensitizers; biguaniden) en middelen die de glucoseabsorptie vertragen (alfa-glucosidaseremmers). De insulinen kennen kortwerkende, middellang werkende en gemengde kort- en langwerkende varianten. Inmiddels zijn er ook insuline-analogen, die nog sneller werken en het voordeel hebben dat ze vlak voor of tijdens de maaltijd kunnen worden toegediend. Een deel van de type 2 diabetes-patiënten kan niet goed worden ingesteld met behulp van orale antidiabetica, waardoor insulinetherapie noodzakelijk is.

In de komende 10 jaar worden de volgende ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voorzien:

- Nieuwe middelen in bestaande klassen van orale antidiabetica: er komen meer middelen ter stimulering van de insulinesecretie en verhoging van de insulinegevoeligheid.
- Glucagonlike peptide (GLP-1): middelen die aangrijpen op dit hormoon kunnen via receptoren op de eilandjescellen mogelijk de insulinesecretie verhogen dan wel de inactivatie van dit hormoon remmen.
- Nonpeptide schimmelmetaboliet: deze kleinmoleculaire stof heeft indrukwekkende insulinereceptor-activerende eigenschappen. Deze en andere kleinmoleculaire stoffen en metaalionen zijn geschikt voor orale toediening en leiden mogelijk tot een ‘insulinepil’ (niet te verwarren met het zoeken naar orale toediening van ‘gewone’ insuline, die weinig perspectief biedt).
- Koppeling van menselijk insuline aan een vetzuur, dat bindt aan plasma-albumine, waarna langzame vrijgifte plaatsvindt. Deze preparaten zullen de huidige middellang werkende insulines waarschijnlijk geheel gaan vervangen.
- Langwerkende insuline-analogen: kunnen de kans op nachtelijke hypoglycemieën (sterke verlaging van de bloedsuikerspiegel), drastisch doen afnemen.
- Inhalatie van insuline: deze mogelijkheid verkeert in een vergevorderd stadium.

De toediening van insuline gebeurt bij de meeste patiënten met behulp van de insulinepen. Het gebruik van insulinepompjes voor subcutane toediening zal naar verwachting aanzienlijk toenemen. Intraperitoneale insulinetoediening (in de buikholte) met behulp van een catheter blijft gereserveerd voor een beperkt aantal moeilijk instelbare patiënten. Er is hierbij een verbetering te verwachten van een speciaal ‘slot’, dat het infectierisico vermindert.

Transplantatie van de pancreas, de eilandjes van Langerhans of van bèta-cellen, die in principe kunnen leiden tot ‘genezing’ van diabetes, levert vooralsnog grote problemen op door de afstotingsreacties.

Pogingen om het (auto-)immuunproces, dat een rol speelt bij het ontstaan van type 1 diabetes farmacologisch te beïnvloeden, hebben tot op heden geen succes gehad. Dat kan mogelijk veranderen als er meer inzicht ontstaat in de factoren die het auto-immuunproces beïnvloeden.

Het beschikbaar komen van werkzame middelen voor gewichtsreductie zou belangrijk kunnen bijdragen aan vermindering van insulineresistentie, maar bij de thans in ontwikkeling zijnde middelen (bèta 3-adrenoreceptor agonisten) vormen de bijwerkingen een groot probleem.

Er zijn diverse ontwikkelingen in de farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties, die echter alle nog in de kinderschoenen staan.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de nieuwe geneesmiddelen

op de gezondheidstoestand van diabetes-patiënten zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaar-equivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal diabetes-patiënten per 1-1-2000 is geraamd op 289.500. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 47% zonder complicaties, 31% met macrovasculaire complicaties en 22% met microvasculaire complicaties. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een weegfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaar-equivalenten voor diabetes-patiënten in 2000 op 55.300. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 zijn opgelopen tot 74.400 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de toekomstige farmacotherapie op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over de ernststadia en de weegfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Daardoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 63.500 tot 71.800 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). Verbeteringen in de farmacotherapie kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling derhalve maar gedeeltelijk teniet doen. Dit effect wordt hoofdzakelijk bereikt door de intensievere behandeling van diabetes-patiënten en minder door toepassing van nieuwe middelen die beschikbaar zullen komen.

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht. Het gemiddelde volume aan farmaceutische zorg per diabetes-patiënt zal de komende jaren toenemen, waardoor de kosten van extramurale farmaceutische hulp zullen stijgen. Ook zal er een toename zijn in de hoeveelheid professionele (medicatie)begeleiding die er per patiënt nodig is. Hierbij kan de diabetesverpleegkundige een belangrijke rol spelen. Daarentegen zullen er als gevolg van deze ontwikkelingen in de toekomst waarschijnlijk bijwerkingen van geneesmiddelen en complicaties van de ziekte worden voorkómen. Dit zal leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg die hiermee per patiënt is gemoeid.

4.1 Farmacotherapie bij diabetes mellitus: huidige situatie en toekomstverwachtingen

J.A. Lutterman

4.1.1 Inleiding

Diabetes mellitus (suikerziekte) is een syndroom, dat wordt gekarakteriseerd door een toestand van chronische hyperglycemie (verhoogd glucosegehalte van het bloed). De oorzaak hiervan is een verminderde insulinesecretie, een resistentie voor de werking van insuline of beide. Het gevolg hiervan is een stoornis in het metabolisme van koolhydraten, vetten en eiwitten. Chronische hyperglycemie kan leiden tot afwijkingen en functiestoornissen van vele organen en orgaansystemen, met name van ogen, nieren, zenuwstelsel en hartvaatstelsel.

De classificatie van diabetes mellitus, die in 1997 is herzien (ECDCD, 1997), berust op etiologische kenmerken en is als volgt:

1. *Type 1 diabetes:* een toestand van absolute insulinedeficiëntie (tekort aan insuline) veroorzaakt door destructie van de bèa-cellen in de eilandjes van Langerhans (de insulineproducerende cellen). De oorzaak van de destructie is in de meeste gevallen een auto-immuunproces, maar het staat vast dat destructie ook kan voorkomen zonder aantoonbare auto-immuunkenmerken.

2. *Type 2 diabetes:* gekarakteriseerd door insulineresistentie (ongevoeligheid van de receptoren voor insuline) en insulinedeficiëntie, maar waarbij de mate van insulinedeficiëntie sterk kan variëren, zowel tussen personen als bij dezelfde persoon, afhankelijk van tijd en omstandigheden.
3. *Andere typen:* veroorzaakt door genetische defecten in de bèta-cel functie, genetische vormen van insulineresistentie, primaire pancreasziekten, andere endocriene stoornissen, medicijnen en toxinen, infecties, zeldzame vormen van immunologisch bepaalde diabetes of andere genetische syndromen, geassocieerd met diabetes.
4. *Zwangerschapsdiabetes:* diabetes, die in de zwangerschap ontstaat of voor het eerst wordt gediagnosticeerd.

Diabetes wordt gediagnosticeerd op grond van de hoogte van het bloedsuikergehalte. Hierover bestaan internationale afspraken. Tussen de normale en diabetische bloedsuikerwaarden bevindt zich een overgangsgebied: een stadium van verminderde glucosetolerantie of van gestoorde nuchtere bloedsuikerwaarden. Naar schatting valt meer dan 90% van de mensen met diabetes onder de categorie type 1 of type 2 diabetes. Hierbij gaat het in ongeveer 85% van de gevallen om type 2 diabetes en in 15% om type 1 diabetes. De kenmerkende symptomen die optreden bij diabetes zijn dorst (polydipsie), veel plassen (polyurie), vermagering, moeheid, verminderd uithoudingsvermogen, wazig zien, duizeligheid en genitale infecties. Deze klachten zijn afhankelijk van de mate van insulinetekort en zijn daarom bij type 1 diabetes in veel sterkere mate aanwezig dan bij type 2 diabetes.

Het ontstaan van type 1 diabetes leidt onherroepelijk tot volledige of vrijwel volledige insulinedeficiëntie. Onbehandeld leidt dit tot de dood. De ziekte, die meestal op jonge leeftijd ontstaat, maar ook op oudere leeftijd kan optreden, gaat meestal gepaard met wel omschreven genetische kenmerken en auto-immuunkenmerken. Behandeling kan alleen geschieden door parenterale toediening van insuline, doorgaans in de vorm van subcutane insuline-injecties.

Type 2 diabetes is een meer heterogeen ziektebeeld, waarbij in wisselende mate sprake is van zowel insulinedeficiëntie als insulineresistentie. De genetische achtergrond, herkenbaar aan het opvallende familiaire voorkomen, is nog maar zeer beperkt ontrafeld en blijkt buitengewoon gecompliceerd. De ziekte komt vaak voor met andere klinische en biochemische afwijkingen, die alle tezamen een zeer ongunstig risicoprofiel vormen voor het optreden van atherosclerose. Men spreekt in dit verband wel van het insulineresistentiesyndroom. De kenmerken daarvan zijn:

- adipositas (sterk overgewicht);
- hyperinsulinemie;
- glucoseintolerantie;
- type 2 diabetes mellitus;
- hypertensie;
- dyslipidemie: verhoogd VLDL-TG (Very Low Density Lipoproteins-Triglycerides), verlaagd HDL (High Density Lipoproteins)- en smaller, denser LDL (Low Density Lipoproteins)-cholesterol.

Onderdelen van dit syndroom, zoals hypertensie en verminderde glucosetolerantie, gaan niet zelden vooraf aan het optreden van diabetes (De Fronzo & Ferrannini, 1991; Reaven, 1994).

Doel van de behandeling

Het doel van de behandeling is om de patiënt met diabetes een zo normaal mogelijk leven te kunnen laten leiden, met zo min mogelijk kans op complicaties. Dit betekent niet alleen dat een patiënt vrij is van typisch aan diabetes gerelateerde klachten ten gevolge van hyper- of van hypoglycemie, maar ook dat gestreefd wordt naar zo min mogelijk ingrijpende therapievormen en naar maatregelen, die het optreden van chronische complicaties voorkómen. Hoewel grote vooruitgang is geboekt in de effectieve behandeling van diabetes, zijn wij nog steeds ver verwijderd van de doelstelling. Wel is de laatste jaren steeds meer geaccepteerd, dat het streven naar optimale bloedsuikerregulatie een belangrijke voorwaarde is voor het bereiken van de doelstelling. In grootschalig prospectief onderzoek, is vast komen te staan, dat bij type 1 diabetes de mate van diabetesregulatie in zeer sterke mate bepalend is voor het ontstaan en het beloop van chronische complicaties (DCCTR Group, 1993). Zelfs een matige verbetering van glucoseregulatie blijkt al een aantoonbaar effect te hebben. Ook bij type 2 diabetes is bewezen, dat goede glucoseregulatie het optreden van complicaties gunstig beïnvloedt (UKPDS Group, 1998a). Daarnaast is duidelijk geworden, dat gelijktijdige intensieve behandeling van andere prognostisch ongunstige factoren (hypertensie, hyperlipidemie) eveneens van groot belang is om de algemene doelstelling te bereiken (UKPDS Group, 1998b). Deze onderzoeksresultaten en de hieruit voortvloeiende, algemeen onderschreven conclusies hebben voor de farmacotherapeutische aanpak en ontwikkelingen grote consequenties.

Complicaties van diabetes

Complicaties van diabetes kunnen onderscheiden worden in acute, chronische en andere complicaties. Onder acute complicaties kunnen gerekend worden klachten van hyper- of hypoglycemie en daarnaast ook ernstige, levensbedreigende hyperglycemische ontregelingen met of zonder ketoacidose (sterke verhoging van ketozuren in het bloed). In het algemeen zijn klachten en acute complicaties van hyperglycemie goed en vrij eenvoudig te bestrijden en te voorkomen. Daarmee is echter nog lang geen normoglycemie gerealiseerd. Het optreden van hypoglycemie (te laag glucosegehalte in het bloed) is een nog veel groter probleem. Gebleken is, dat het optreden van hypoglycemie sterk toeneemt, naarmate intensiever een zo normaal mogelijk bloedsuikerpatroon wordt nagestreefd. Bovendien doet het ernstige feit zich voor, dat naarmate hypoglycemieën vaker optreden, zij in steeds mindere mate door de patiënt tijdig worden opgemerkt. Gevolg van het ontbreken van waarschuwingssymptomen is, dat de patiënt overvallen wordt door ernstige cognitieve stoornissen en zelfs bewusteloosheid. Bij deze situatie spreekt men van ‘hypoglycemia unawareness’ (Cryer, 1993).

Chronische complicaties zijn afwijkingen, die in het algemeen 10 jaar of langer na het ontstaan van diabetes mellitus optreden. De incidentie is sterk afhankelijk van de diabetesduur en mate van diabetesinstelling. Daarnaast spelen ook erfelijke en andere factoren een rol. Het zijn vooral diabetes-specifieke haemodynamische en metabole stoornissen, die tot een scala aan klinische verschijnselen kunnen leiden. Hoewel vele organen aangedaan kunnen worden, zijn de klinische gevolgen vooral ernstig bij afwij-

kingen van het netvlies (retinopathie), de nier (nefropathie) en de autonome en perifere zenuwen (neuropathie). Omdat hierbij vooral sprake is van afwijkingen in de allerkleinste bloedvaten spreekt men hierbij van microvasculaire complicaties.

Het optreden van atherosclerotische (macrovasculaire) complicaties is weliswaar niet specifiek voor diabetes, maar komt bij diabetes veel vaker voor. Deze verhoogde incidentie wordt deels verklaard door het samengaan van diabetes met andere risicofactoren voor atherosclerose, maar daarnaast zijn ook andere mechanismen, direct samenhangend met diabetes, van belang.

In het algemeen kan gesteld worden, dat het optreden van chronische complicaties onafhankelijk is van de etiologie van diabetes of van het type diabetes.

De andere complicaties van diabetes betreffen onder meer de ernstige afwijkingen die tijdens de diabetische zwangerschap en bevalling bij zowel moeder als kind kunnen ontstaan. Het betreft vooral spontane abortus, aangeboren afwijkingen, groeiachterstand of juist een te sterke groei van het kind, waardoor een normale bevalling problematisch en zelfs onmogelijk wordt. Hier geldt nog sterker, dat slechts door nauwgezet te streven naar optimale bloedsuikerregulatie deze complicaties grotendeels kunnen worden voorkómen.

Langdurige diabetes gaat vaak gepaard met cataract (grijze staar) en voorts met klachten en afwijkingen van het bewegingsapparaat, waaronder gewrichtsklachten, gewrichtsafwijkingen en handcontractuur (samentrekking of verkorting van spieren, pezen en bindweefsel, waardoor verkromming ontstaat). Algemeen wordt aangenomen, dat ook hier een directe of indirecte relatie bestaat met de mate van glucoseregulatie. De complicaties van diabetes staan samengevat in *tabel 4.1*.

4.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Geneesmiddelen bij diabetes kunnen worden onderverdeeld in twee belangrijke categorieën, namelijk de orale bloedsuikerverlagende middelen en de insulinepreparaten. Een keuze hieruit wordt bepaald door het type diabetes en de mate van insulinedeficiëntie.

De mate van insulinedeficiëntie bij type 2 diabetes is een dynamisch proces. Bij het stellen van de diagnose bestaat er meestal een overwegend relatieve, nog stimuleerbare insulinedeficiëntie. Uiteindelijk zal het vermogen tot resterende insulinesecretie uitdoven en zal een absolute insulinedeficiëntie bestaan zoals bij type 1 diabetes. De snelheid van dit proces is van patiënt tot patiënt verschillend en wanneer diabetes pas op late leeftijd is ontstaan, zal bij veel patiënten het eindpunt nooit worden bereikt.

Dit verklaart in grote lijnen waarom sommige patiënten met type 2 diabetes uitsluitend behandeld kunnen worden met orale bloedsuikerverlagende middelen. Bij toenemende insulinedeficiëntie kan aanvankelijk nog volstaan worden met eenvoudige insulineondersteuning in de vorm van 1 of 2 maal daags verlengd werkende insuline of in de vorm van vaste mengsels van kort- en verlengd werkende insuline. Ook een combinatie van insuline met orale middelen is in deze fase mogelijk. Uiteindelijk zal hiermee niet kunnen worden volstaan en zal een basaal-prandiaal insulineschema (schema afgestemd op de maaltijden) nodig zijn zoals bij type 1 diabetes.

Tabel 4.1: Complicaties van diabetes mellitus.

Type complicatie	Bijzonderheden
Acute complicaties:	
- hyperglycemie	
- hypoglycemie	
- hypoglycemie 'unawareness'	wegrakingen
- diabetische ketoacidose	
- hyperosmolaire hyperglycemische dehydratie	
Chronische complicaties:	
- nefropathie	treedt op bij 25-30% van de patiënten; stadia: microalbuminurie, macroalbuminurie, hypertensie, progressieve nierinsufficiëntie, noodzaak tot nierfunctievervangende therapie.
- retinopathie	uiteindelijk bij vrijwel alle patiënten, afhankelijk van diabetesduur en –regulatie; stadia: background retinopathie, exsudatieve retinopathie, macula-oedeem, proliferatieve retinopathie, blindheid.
- neuropathie	treedt op bij 50-70% van de patiënten; vormen: perifere senso-motorische neuropathie, m.n. aan benen/voeten, mononeuropathieën, autonome neuropathie met o.a. gestoorde cardiovasculaire reflexen, orthostatische hypotensie en gastro-intestinale stoornissen.
- macrovasculaire afwijkingen	coronairinsufficiëntie en hartinfarct, perifere arteriële insufficiëntie, hartfalen, beroerte.
- diabetische voet	(dreigende) voetulcera door arteriële insufficiëntie en/of neuropathie, sterke predispositie tot infectie en noodzaak tot amputatie.
Andere complicaties:	
- stoornissen bij zwangerschap en partus	
- afwijkingen aan bewegingsapparaat	
- verhoogde infectiekans	
- cataract	

In tegenstelling tot type 2 diabetes wordt type 1 diabetes gekarakteriseerd door het volledige of vrijwel volledige onvermogen tot endogene insulinesecretie. Dit kan slechts door exogene insulinetoediening worden bestreden.

Orale bloedsuikerverlagende middelen

De huidige mogelijkheden aan orale bloedsuikerverlagende middelen bij de behandeling van type 2 diabetes mellitus zijn: a) middelen die de insulinesecretie stimuleren (sulfonylureumderivaten en repaglinide), b) middelen die de insulinegevoeligheid verhogen (insuline sensitizers; biguaniden) en c) middelen die de glucose absorptie vertragen (alfa-glucosidaseremmers).

Sulfonylureumderivaten

Onderscheid kan gemaakt worden in middelen van de eerste generatie (tolbutamide) en die van de tweede generatie (glibenclamide, gliclazide en glipizide). Hoewel verondersteld wordt, dat met de tweede generatiemiddelen een sterker bloedsuikerverlagend effect kan worden bereikt, blijkt het onderscheid tussen beide groepen niet groot. Belangrijker zijn de verschillen in werkingsduur van deze middelen zelf of van hun metabolieten in verband met het optreden van hypoglycemie. Vooral de langer werkende middelen kunnen onder bepaalde omstandigheden langdurige en zeer ernstige hypoglycemie veroorzaken. Er bestaat daarom een tendens om uitsluitend de korter werkende middelen voor te schrijven of middelen, die 1 maal daags gedoseerd kunnen worden (glimepiride).

Repaglinide

Van de andere insulinesecretie-bevorderende middelen is alleen repaglinide, een benzoëzuurderivaat, geregistreerd. Voordeel is het zeer snelle en korte werkingsprofiel. Hierdoor kan de gestimuleerde insulinesecretie afgestemd worden op de maaltijden, waardoor vooral de postprandiale (na de maaltijd) bloedsuikerstijgingen kunnen worden beperkt. Repaglinide heeft daarom vooral een plaats in de eerste lijn bij patiënten met type 2 diabetes met grote postprandiale bloedsuikerstijgingen. Evenals voor de sulfonylureumderivaten-preparaten geldt dat het effect van deze middelen afhankelijk is van het resterende vermogen tot endogene insulinesecretie. Naarmate de eigen insulineproductie geringer is of in het verloop van de tijd afneemt, vermindert of verdwijnt het bloedsuikerverlagend effect. Dit komt naar schatting voor bij 35 % van de mensen met type 2 diabetes, die aanvankelijk gunstig reageerden op deze orale middelen.

Biguaniden

Uit de groep van de biguaniden is alleen metformin beschikbaar. Metformin remt de glucoseproductie door de lever en bevordert de glucose-opname. Het bloedsuikerverlagend effect is even sterk als dat van sulfonylureumderivaten-preparaten, echter zonder risico op hypoglycemie en zonder toename van lichaamsgewicht. Mogelijk is er een gunstig effect op cardiovasculaire complicaties. Gastro-intenstinale bijverschijnselen komen frequent voor. Belangrijkste bijwerking is echter ernstige en therapieresistente lactaatacidose, die echter zeer zelden optreedt bij juist voorschrijfgedrag. Verwacht kan worden dat metformin vaker voorgeschreven zal gaan worden bij type 2 diabetes, zowel als monotherapie als in combinatie met andere orale middelen en insuline (Makimattila et al., 1999). Mensen met dreigende of reeds aanwezige orgaanstoornissen (lever, hart en vooral nier) dienen dit middel niet te krijgen. De leeftijd speelt hierbij een ondergeschikte rol.

Alpha-glucosidaseremmers

Tot deze groep behoren acarbose en miglitol. Door de splitsing van complexe koolhydraten (disacchariden en polysacchariden) te remmen vindt een vertraagde absorptie van deze koolhydraten plaats, waardoor postprandiale bloedsuikerwaarden worden verlaagd. Hoewel deze middelen duidelijke voordelen bieden met betrekking tot effectiviteit en veiligheid, wordt de toepassing ervan ernstig belemmerd door de hoge frequentie aan gastro-intestinale bijwerkingen. Miglitol, dat minder gastro-intestinale klachten veroorzaakt, zal waarschijnlijk een grotere plaats gaan innemen dan acarbose.

Insulinetherapie

De insulinen, die in Nederland worden gebruikt, zijn ontwikkeld met recombinant DNA-techniek en hebben de structuur van menselijke insuline.

Het doel van de insulinebehandeling bij volledige of vrijwel volledige insulinedeficiëntie, is het nabootsen van de fysiologische insulineconcentratie. Het is algemeen geaccepteerd, dat dit het beste gebeurt met een zogenaamd basaal-prandiaal insulineschema, waarbij snel- en kortwerkende insuline 3 maal daags wordt toegediend bij de maaltijden en waarbij in de basale insulinebehoefte wordt voorzien met een avondinjectie verlengd werkende insuline. De insulinedosis, vooral van kortwerkende insuline, is variabel en wordt door de patiënt bepaald onder andere op grond van zelf gemeten bloedsuikerwaarden.

In verband met tekortkomingen van de tot voor kort beschikbare insulinepreparaten zijn insuline-analogen ontwikkeld. Enkele kortwerkende insuline-analogen worden inmiddels toegepast. Voordelen zijn: snellere initiële werking en betere afstemming op de maaltijden, minder kans op hypoglycemie, snellere correctie van hyperglycemie (Garg et al., 1996; Heinemann et al., 1996; Berger & Heinemann, 1997).

Het effect van deze analogen op de diabetesregulatie is uitvoerig onderzocht. Het blijkt, dat er in het algemeen een geringe verbetering is van de gemiddelde metabole instelling (gemeten aan het HbA1c) en dat de frequentie van hypoglycemieën inderdaad lager is. De insuline-analoog kan direct bij of zelfs na de maaltijd worden toegediend. Dit betekent een groot praktisch voordeel voor de patiënt, zeker in Nederland, waar insuline voor meer dan 90% via insulinepennen wordt toegediend.

Insulinepompjes voor subcutane insulinetoediening

Al vele jaren bestaat er de mogelijkheid voor continue subcutane insulinetoediening (in de onderhuidse bindweefsellaag) middels een draagbaar insulinepompje, waarmee automatisch en programmeerbaar een variabele hoeveelheid insuline kan worden geleverd via een canule, die met een naaldje met de subcutis (onderhuidse bindweefsellaag)wordt verbonden. In Nederland worden naar schatting op dit moment 3.000-4.000 patiënten op deze manier behandeld. Dit aantal neemt thans snel toe en zal ook verder in de toekomst aanzienlijk toenemen. Reden is de verwachting, dat hiermee in het algemeen een betere diabetesinstelling kan worden bereikt dan met subcutane injecties. Bovendien wordt het aantal injecties per dag teruggebracht. Inmiddels is gebleken, dat de kortwerkende insuline-analogen uitermate geschikt zijn voor deze vorm van insulinetoediening.

Insulinepompjes voor intraperitoneale insulinetoediening

Met deze techniek wordt een insulinepompje onder de buikhuid geïmplanteerd, waarna de insuline-afgifte via een intraperitoneale catheter plaats vindt. Deze vorm van toediening vindt op speciale indicatie plaats in slechts enkele ziekenhuizen in Nederland. Het is niet te verwachten dat in de komende jaren het aantal implantaties aanzienlijk zal gaan stijgen (Peters-Volleberg et al., 2000).

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij diabetes

Tabel 4.2 geeft een overzicht van de insulines en orale bloedsuikerverlagende middelen met hun jaar van registratie.

Tabel 4.2: Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes met jaar van registratie (Bron: DATHUG, ACBG).

Insulines	Jaar	Sulfonylureum-derivaten en repaglinide	Jaar	Biguaniden	Jaar	Alpha-glucosidase remmers	Jaar
kortwerkend	1966	glibenclamide	1969	metformine	1967	acarbose	1990
middellang werkend	1966	tolbutamide	1970			miglitol	1996
langwerkend	1966	glipizide	1971				
combinaties[a]	1966	gliclazide	1972				
snelwerkend[b]	1997	glimepiride	1995				
		repaglinide	1998				

a) middellangwerkend plus snelwerkend.
b) insuline lispro en aspart (insuline-analogen met veranderingen in de aminozuursamenstelling).

Opvallend is dat er gedurende lange tijd (1973-1990) geen nieuwe middelen voor diabetes zijn geregistreerd.

Farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties

Hoewel vaststaat, dat hyperglycemie zelf een zeer belangrijke factor is bij het ontstaan van chronische diabetische complicaties, is het nog onduidelijk langs welke mechanismen dit verloopt. Er is geen allesomvattend pathogenetisch concept. Wel is bekend dat een groot aantal biochemische en haemodynamische processen gestoord is bij gecompliceerde diabetes. Deze processen kunnen een rol spelen bij de pathogenese en/of van belang zijn bij het klinische beloop van diabetische complicaties. Voorbeelden zijn: toegenomen flow in de microcirculatie, gestoorde endotheelcelfunctie, glycosyleringsprocessen en oxydatieve stress, toegenomen angiogenese, stimulering van de polyol pathway en abnormale activering van proteïne kinase C.

Bovendien is uit de grote klinische trials gebleken, dat agressieve behandeling van verhoogde en zelfs licht verhoogde bloeddruk het beloop van micro- en macrovasculaire complicaties zeer gunstig kan beïnvloeden. Hetzelfde geldt waarschijnlijk voor lipidenverlagende therapie. De gunstige invloed van ACE-remmers en van andere antihypertensiva op het beloop van beginnende diabetische nefropathie is onomstreden.

4.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Orale bloedsuikerverlagende middelen

In de categorie van de bloedsuikerverlagende middelen komt er op korte termijn een aantal nieuwe producten op de markt. Deze zullen een aanvulling zijn op de huidige behandelingsmogelijkheden. Het gaat om de volgende groepen van middelen:

Middelen die de insulinesecretie stimuleren
Nateglinide is een aminozuurderivaat, dat nog niet in Nederland verkrijgbaar is. Dit middel werkt nog sneller dan repaglinide, wat in een nog gunstiger effect op het postprandiale bloedsuikerbeloop zou resulteren (Kalbag, et al., 1999).

Middelen die de insulinegevoeligheid verhogen (insuline-sensitizers)
Naast de verwachting dat metformin vaker voorgeschreven zal gaan worden bij type 2 diabetes, zijn er ook nieuwe middelen in deze categorie ontwikkeld, namelijk de thiazolidinedionen of glitazonen. Deze middelen binden en activeren subtypen van kernreceptoren (PPARgamma), waardoor de glucose-opname wordt gestimuleerd, met name in spier en vetweefsel (Saltiel & Olefsky, 1996). Troglitazone is in de Verenigde Staten teruggetrokken en zal ook in Nederland niet beschikbaar komen. Verwacht kan worden, dat andere middelen uit deze groep, rosiglitazone en pioglitazone, wel geregistreerd zullen worden. Van deze middelen is geen hepatotoxiciteit beschreven, zoals wel het geval is bij troglitazone. De glitazonen zullen een belangrijke plaats gaan innemen bij de bestrijding van insulineresistentie. Zij zijn waarschijnlijk vooral van voordeel bij type 2 diabetes in combinatie met andere orale middelen of met insuline (Fonseca et al., 2000; Wolffenbuttel et al., 2000).

Er zijn ook andere insulinesensitizers in ontwikkeling, met name middelen, die de vetzuurconcentratie en de vetzuuroxydatie remmen. Hun toekomstige betekenis valt thans niet te voorspellen.

De volgende andere ontwikkelingen bij orale bloedsuikerverlagende middelen kunnen worden vermeld:

Amyline-analogen
Amyline wordt door de bèta-cel afgescheiden en bij type 2 diabetes in de eilandjes van Langerhans neergeslagen. Hierdoor is de plasmaconcentratie verlaagd. Door sommigen wordt amyline beschouwd als een hormoon met effecten op de insulinegevoeligheid. Zowel bij type 2 als bij type 1 diabetes is een gunstig effect op plasma glucosespiegels en lichaamsgewicht beschreven. Gezien de betrekkelijk geringe effecten is een belangrijke rol van deze middelen niet te verwachten (Thomson et al., 1997; Nyholm et al., 1999).

GLP-1 (Glucagonlike peptide)
Dit hormoon wordt in de darm uitgescheiden en bindt aan specifieke receptoren op eilandjescellen met als gevolg insulinesecretie (Gutnak et al., 1997). Er zijn ook agonisten van deze receptoren ontwikkeld (bijvoorbeeld exendine-4) met krachtige effecten op glucose-geinduceerde insulinesecretie (Young et al., 1999). Ten slotte zijn stoffen in ontwikkeling, die de inactivatie van GLP-1 remmen. Voorspeld kan worden, dat deze middelen voor klinisch gebruik beschikbaar komen.

Middelen voor gewichtsreductie
Er wordt zeer intensief onderzoek gedaan naar middelen, die gewichtsreductie kunnen bewerkstelligen en daarmee insulineresistentie kunnen verminderen. Het thans beschikbare orlistat is van weinig belang (Sjöström et al., 1998). Bèta 3-adrenoreceptor agonisten, die de thermogenese verhogen en reductie van intra-abdominaal vet bewerkstelligen zijn in ontwikkeling. Tot nu toe vormen de bijwerkingen een groot probleem (Arner, 1995; Kiso et al., 1999).

Nonpeptide schimmelmetaboliet
Recent is een kleinmoleculaire, nonpeptide schimmelmetaboliet beschreven met indrukwekkende insulinereceptor-activerende eigenschappen (Zhang et al., 1999). Ook andere kleinmoleculaire stoffen en metaalionen zijn in staat om effecten van insuline te stimuleren. Deze middelen zijn geschikt voor orale toediening en fungeren dus als een insulinepil. De verdere ontwikkeling ervan valt thans niet te voorspellen, maar hun mogelijke betekenis op langere termijn moet niet worden onderschat.

Al vele jaren wordt regelmatig melding gemaakt van nieuwe sulfonylureumderivaten- en non-sulfonylureumderivaten-preparaten en ook van plantaardige producten, die bloedsuikerverlagend werken. Bijna altijd blijken deze middelen geen voordeel te bieden boven bestaande middelen en sterven daarom een vroege dood.

Insulinetherapie

Kortwerkende insuline-analogen zullen voor een groot deel, maar niet volledig de kortwerkende humane insulinepreparaten gaan vervangen. Bij een aantal mensen blijkt de werkingsduur van de analogen te kort te zijn. Het is natuurlijk mogelijk, dat in de toekomst nieuwe analogen zullen worden ontwikkeld, die dit nadeel niet hebben.

Naast de kortwerkende insuline-analogen, zijn er ook langwerkende insuline-analogen ontwikkeld, die binnenkort beschikbaar zullen komen. Voordelen zijn de meer gelijkmatige en minder variabele absorptie en de langere werkingsduur. Hierdoor zal de kans op nachtelijke hypoglycemieën, thans een groot probleem, drastisch afnemen. Deze nieuwe insulinesoorten zullen ook in vaste mengsels beschikbaar komen.

Een ander principe voor verlengde werking is om menselijk insuline te koppelen aan een vetzuur. Dit complex wordt na absorptie gebonden aan plasma-albumine, van waaruit langzame dissociatie plaats vindt. Deze preparaten hebben dezelfde voordelen als de langwerkende insuline-analogen. Het is waarschijnlijk, dat deze nieuwe preparaten de huidige NPH-insulines (insulines waaraan het eiwit protamine is toegevoegd) volledig

zullen gaan vervangen (Rosskamp & Park, 1999; Ratner et al., 2000).
Al vele jaren wordt getracht om de subcutane insuline-injectie door een andere toedieningswijze te vervangen. De volgende ontwikkelingen op dit terrein zijn te noemen:

- Oraal insuline: Er is wel enige ontwikkeling in technieken, waarmee de intestinale degradatie van insuline wordt voorkomen, maar de klinische toepassing is nog ver verwijderd. Bovendien valt niet te verwachten, dat er met oraal insuline ooit een goede afstemming verwezenlijkt kan worden tussen insulinebehoefte en insulineconcentratie tijdens wisselende dagelijkse omstandigheden (maaltijden, lichamelijke inspanning, enz.).
- Inhalatie van insuline: Mogelijkheden om insuline toe te dienen middels inhalatie, waarna pulmonale absorptie plaats vindt, zijn in een ver gevorderd stadium. Tot nu toe zijn de effecten vergelijkbaar met die van kortwerkende, subcutaan toegediende insuline. Korte termijn bijwerkingen op bijvoorbeeld de longfunctie zijn tot nu toe niet gevonden, maar uiterste voorzichtigheid is hier natuurlijk geboden. Waarschijnlijk zal deze toedieningswijze voor een klein deel de subcutane toediening gaan vervangen (Heinemann et al., 1997; Klonoff, 1999).

Overige ontwikkelingen

Intraperitoneale catheters
Een veelbelovende ontwikkeling is de beschikbaarheid van speciale intraperitoneale catheters, die uitwendig worden verbonden met een draagbaar insulinepompje, maar waarbij het infectierisico door een speciaal ‘slot’ gering zou zijn. Voor een beperkt aantal zeer moeilijk instelbare diabetespatiënten zal deze toedieningswijze geschikt zijn. Ervaringen zijn nog niet beschikbaar.

Transplantatie van de pancreas
Pancreastransplantatie vindt in Nederland op dit moment uitsluitend plaats in combinatie met niertransplantatie. De gecombineerde transplantatie wordt in slechts enkele centra uitgevoerd. Deze politiek zal in de komende jaren niet veranderen. Een geslaagde pancreastransplantatie is op dit moment de enige mogelijkheid om diabetes te genezen. Bij iedere indicatie voor niertransplantatie bij gecompliceerde diabetes dient daarom de mogelijkheid tot pancreastransplantatie te worden onderzocht.

Transplantatie van eilandjes van Langerhans of van bèta-cellen
Deze ontwikkeling is in volle gang, maar ondervindt grote problemen in verband met afstotingsreacties. Alle pogingen en technieken om de afstoting zelf of de effecten ervan tegen te gaan stuiten op nieuwe problemen. Groot probleem is het verlies aan functionerende cellen bij de technische voorbereiding van en in aansluiting op de transplantatie, reden waarom meerdere donoren nodig zijn voor één transplantatie. Mocht de immunologische ontwikkeling succesvol zijn (Shapiro et al., 2000), dan zal deze mogelijkheid voorlopig voorbehouden blijven aan mensen, die ook een niertransplantatie moeten of hebben ondergaan.

Beïnvloeding auto-immuunproces

Uitvoerig onderzoek, ook klinisch onderzoek, wordt thans gedaan met het doel om het auto-immuunproces farmacologisch te remmen bij mensen met een hoog risico op type 1 diabetes of met beginnende type 1 diabetes. Toediening van corticosteroïden en immunosuppressiva zijn geen goede mogelijkheid gebleken, omdat de diabetes onmiddellijk recidiveert als deze middelen worden gestopt. Behandelingen met vitamine D3, nicotinamide en andere middelen hebben tot nu toe teleurstellende resultaten opgeleverd (Visalli et al., 1999). Het is heel goed mogelijk dat, naarmate meer bekend wordt over het auto-immuunproces en over de factoren die dit proces in gang zetten, binnen 10 jaar een doorbraak in dit onderzoek wordt gerealiseerd (Sperling, 1997).

Goede diabetesregulatie

Belangrijk is ook de ontwikkeling om ook bij type 2 diabetes intensiever te streven naar goede diabetesregulatie. Dit houdt in, dat eerder dan tot nu toe gebruikelijk overgegaan zal worden op insulinetherapie, ook in de eerste lijn. Het feit, dat het vaak niet lukt om gewichtsreductie of gewenste leefstijlveranderingen te bewerkstelligen, zal veel minder dan nu het geval is meespelen bij de beslissing om over te gaan op insulinetherapie.

Anderzijds zal de indicatie tot insulinetherapie drastisch afnemen, wanneer middelen beschikbaar komen, die bijdragen aan substantiële gewichtsreductie.

Farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties

De volgende ontwikkelingen zijn te noemen:

AGE-breakers

Glycosylering van eiwitten leidt tot de vorming van 'advanced glycosylation endproducts' (AGEs), die in tal van organen aanleiding kunnen geven tot structurele en functionele veranderingen. Van middelen, die de crosslinking van deze AGEs kunnen verbreken, kan een gunstig effect worden verwacht op ontstaan en beloop van bijvoorbeeld diabetische nefropathie, retinopathie en neuropathie. Ook de structuur en elasticiteit van grote bloedvaten kunnen verbeteren. Aminoguanidine wordt thans in klinische studies onderzocht (Friedmann, 1999).

Groeifactoren

Recombinant DNA technieken maken het mogelijk om allerlei menselijke groeifactoren te synthetiseren. Endotheelcel afhankelijke groeifactoren worden thans in klinische studies lokaal toegepast bij diabetische voetulcera. De vraag is, of deze kostbare behandeling meerwaarde heeft boven de huidige behandelingsmogelijkheden.

Veelbelovend leek de ontwikkeling van toepassing van zenuwgroeifactoren bij diabetische neuropathie. De klinische toepassing heeft echter tot nu toe teleurstellende resultaten opgeleverd.

Ook remmers van groeifactoren, en met name betreffende angiogenese, worden ontwikkeld, die niet alleen van belang kunnen zijn in de oncologie, maar ook bij de behandeling van diabetische retinopathie.

Aldosereductase remmers
Deze middelen, die ingrijpen in de polyolpathway, zijn en worden al vele jaren onderzocht in het kader van behandeling van diabetische neuropathie. Hoewel deze middelen bij dierexperimenteel onderzoek duidelijke electrofysiologisch en morfologisch gunstige effecten hebben, zijn de resultaten van langdurige klinische trials teleurstellend. Toch wordt dit onderzoek nog steeds voortgezet.

Antioxydanten
Antioxydanten staan sterk in de belangstelling als therapie bij zowel micro- als macrovasculaire complicaties en neuropathie. Hun toekomstige betekenis valt thans niet te voorspellen.

Hyperbare zuurstofbehandeling
De mogelijke indicatie voor deze kostbare behandeling bij diabetische voetulcera, waarbij de noodzaak tot amputatie dreigt, staat sterk in de belangstelling. Tot nu toe ontbreken goede klinische trials.

Deze en andere ontwikkelingen die nog meer in de kinderschoenen staan overziende moet geconcludeerd worden, dat er op middellange termijn geen nieuwe opzienbarende farmacologische ontwikkeling te verwachten valt bij de specifieke behandeling van diabetische complicaties. De klemtoon zal in de komende jaren blijven liggen op vroege en langdurige behandeling met antihypertensiva en lipidenverlagende middelen.

4.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Genetische manipulatie van lichaamseigen cellen is een reële optie voor de toekomstige behandeling van type 1 diabetes. Het is mogelijk om cellen van een patiënt te isoleren, te kweken en genetisch te veranderen tot insulineproducerende cellen, die vervolgens kunnen worden geïmplanteerd. Ook de mogelijkheid om bepaalde stamcellen buiten het lichaam te kweken en te laten ontwikkelen tot insulineproducerende cellen, die geïmplanteerd kunnen worden, is blijkens dierexperimenteel onderzoek haalbaar (Ramiya et al., 2000). Het is niet te verwachten, dat de daadwerkelijke toepassing bij de mens binnen de eerste 10 jaar gerealiseerd kan worden.

Naarmate de biochemische intracellulaire processen betreffende insulinewerking en insulineresistentie verder zullen worden ontrafeld, zullen zich nieuwe mogelijkheden bij behandeling van type 2 diabetes mellitus voordoen. Te verwachten valt dat binnen 20 jaar dit onderzoek zal leiden tot geheel nieuwe therapievormen.

4.2 Toekomstige farmacotherapie bij diabetes mellitus: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

4.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van diabetes mellitus zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voor de komende 10 jaar worden voorzien, teweeg kunnen gaan brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst; zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziektejaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten met diabetes mellitus in Nederland. De prevalentie van diabetes mellitus is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 4.3*).

Het aantal diabetes mellitus-patiënten op 1-1-2000 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 4.3* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 289.500. Deze schatting van het aantal patiënten ligt lager dan de prevalentie van ruim 371.000 in 1998, die op basis van apotheekgegevens wordt geschat (Herings et al., 2000). In het laatste geval is iedereen die in dat jaar tenminste één voorschrift voor een oraal bloedsuikerverlagend middel of een insuline heeft gehad, als patiënt geteld.

Tabel 4.3: Prevalentie van diabetes mellitus (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,54	2,18	3,90	22,68	60,01	77,62	13,97
Vrouwen	0,57	2,11	4,95	22,52	73,98	98,17	20,85

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Tabel 4.4: Ernststadia van diabetes mellitus met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
Diabetes mellitus zonder complicaties	47	0,93 (0,91-0,95)
Diabetes mellitus met macrovasculaire complicaties[a]	31	0,69 (0,63-0,75)
Diabetes mellitus met microvasculaire complicaties[b]	22	0,72 (0,65-0,84)

a) beroerte, coronaire hartziekten en perifeer vaatlijden.
b) retinopathie, nefropathie en neuropathie.

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. Voor diabetes mellitus is onderscheid gemaakt in vier ernststadia: diabetes mellitus zonder complicaties, diabetes mellitus met neuropathie, diabetes mellitus met nefropathie en diabetes mellitus met andere complicaties (beroerte, retinopathie, coronaire hartziekten, perifeer vaatlijden). Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0; 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand.

Voor het beschrijven van de gevolgen van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand zijn de vier ernststadia van diabetes mellitus samengevat tot drie ernststadia, met een gewogen gemiddelde voor de wegingsfactoren (op basis van de wegingsfactoren voor elke complicatie afzonderlijk; Melse & Kramers, 1998). De indeling is weergegeven in *tabel 4.4*.

Het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op basis van bovenstaande gegevens bedraagt 55.300 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 39.900-67.900).

Gegevens van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, die beschikbaar zijn tot en met 1997, laten recentelijk een lichte stijging van de prevalentie van diabetes zien. Wanneer insuline afhankelijke en niet-insuline afhankelijke diabetes apart worden beschouwd, is te zien dat de prevalentie van de niet-insuline afhankelijke vorm van diabetes de afgelopen jaren is gestegen, terwijl de prevalentie van de insuline afhankelijke vorm licht is afgenomen.

Nieuwe middelen die na 1997 voor de behandeling van diabetes mellitus zijn geregistreerd zijn de snelwerkende insulines en repaglinide. Daarnaast is er de afgelopen jaren de trend ontstaan diabetes-patiënten steeds intensiever te behandelen. Deze ontwikkelingen komen hierna aan de orde.

Gevolgen voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Intensieve behandeling

Momenteel heerst er een algemene trend dat behandelaars zich er steeds meer bewust van worden dat het belangrijk is de glucosespiegel van diabetes-patiënten op een zo normaal mogelijke (lees 'lage') waarde te krijgen. Hiervoor is een intensieve behandeling nodig, waarbij patiënten regelmatig hun glucosespiegels bepalen en de therapie indien nodig wordt bijgesteld. Aanleiding voor deze trend is een aantal onderzoeken die zowel bij type 1 als bij type 2-patiënten hebben uitgewezen dat een intensieve behandeling leidt

tot een afname van de lange termijn complicaties (DCCT, 1993; UKPDS Group, 1998a). Deze medicatie-gerelateerde trend overschaduwt alle effecten die nieuwe geneesmiddelen hebben op de gezondheidstoestand van de diabetes-patiënten. Intensief gebruik van de thans beschikbare middelen heeft een veel groter effect op de gezondheidstoestand van de patiënten dan de beschikbaarheid van enkele nieuwe middelen.

Als gevolg van deze ontwikkeling zal de gezondheidstoestand van de diabetes-patiënten de komende jaren, onafhankelijk van veranderingen in het geneesmiddelen-aanbod, vooruit gaan. In het bovengenoemde onderzoek waarin patiënten met type 2-diabetes gedurende 10 jaar werden gevolgd, bleek intensieve therapie het risico op het ontwikkelen van microvasculaire complicaties met 25% te verminderen (95%-betrouwbaarheidsinterval: 7%-40%) in vergelijking met conventionele therapie met behulp van dieet (UKPDS Group, 1998a). In deze patiënten kon geen significant verschil in het risico op macrovasculaire complicaties worden aangetoond, wellicht doordat de observatieperiode te kort was. In het onderzoek bij type 1-diabeten, die gedurende 6,5 jaar gevolgd werden, vond met een significante reductie in het optreden van de verschillende microvasculaire complicaties: retinopathie 63% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 52-71%), microalbuminurie 39% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 21-52%), albuminurie 54% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 19-74%), neuropathie 60% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 38-74%) en een niet-significante reductie in het risico op macrovasculaire complicaties van 41% (95%-betrouwbaarheidsinterval: -10-68%) (DCCT, 1993).

- Wie heeft er baat bij?

Doordat nieuw gediagnostiseerde diabetes-patiënten tegenwoordig steeds meer onmiddellijk op intensieve therapie worden gezet, neemt het aantal lange-termijncomplicaties op den duur sterk af. Deze trend is al enkele jaren bezig en heeft volgens de geraadpleegde experts nu al merkbare effecten op het aantal patiënten met microvasculaire complicaties. Hoewel het tot op heden nog niet met onderzoeken is aangetoond, achten wij het toch mogelijk dat er op den duur ook een reductie van de macrovasculaire complicaties op zal treden als gevolg van deze ontwikkeling, zij het in mindere mate dan de microvasculaire complicaties.

- Wat zijn de gevolgen?

Wij schatten dat als gevolg van deze ontwikkeling er de komende jaren een indirecte verschuiving van de prevalentie van diabetes met microvasculaire complicaties naar diabetes zonder complicaties van 3-7 procentpunten per 5 jaar zal plaatsvinden (in de hoge variant 3 procentpunten, in de middenvariant 5 procentpunten en in de lage variant 7 procentpunten). Daarnaast zal er een verschuiving van de prevalentie van diabetes met macrovasculaire complicaties naar diabetes zonder complicaties plaatsvinden van 0-4 procentpunten per 5 jaar (0 procentpunt in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). Deze ontwikkeling is halverwege de jaren 90 gestart en de eerste verschuivingen in de gezondheidsmaten ten opzichte van de getallen gepresenteerd in VTV-1997 hebben reeds plaatsgevonden. Aangezien het de preventie van lange-termijncomplicaties betreft, zal het zeker tot 2020 duren voordat zich een nieuw evenwicht heeft ingesteld.

II. Nieuwe orale bloedsuikerverlagende middelen

Op korte en middellange termijn wordt er een aantal nieuwe orale middelen op de markt verwacht voor de behandeling van diabetes. In de meeste gevallen zullen deze middelen, evenals de thans beschikbare orale middelen, toegepast kunnen worden bij patiënten met type 2 diabetes. Middelen die eventueel ook voor type 1 patiënten van belang zullen gaan worden zijn middelen die de gevoeligheid van het weefsel voor insuline kunnen verhogen (thiazolidinedionen en amyline analoga) en de zogenaamde insulinepil, die in staat is insuline-receptoren te stimuleren.

Van de middelen die beschreven worden in *paragraaf 4.1.3* wordt het meeste verwacht van de insulinesensitizers, maar ook de nieuwe insulinesecratogenen (waartoe het in 1998 geregistreerde repaglinide behoort) en de insulinepil zouden in de toekomst een belangrijke rol kunnen gaan spelen in de orale behandeling van diabetes.

- Wie heeft er baat bij?

Gezien het feit dat de orale middelen die in ontwikkeling zijn in alle gevallen voor de behandeling van type 2 patiënten gebruikt kunnen gaan worden en slechts een deel van deze middelen ook voor patiënten met diabetes type 1 van belang zal kunnen zijn, zullen de effecten die deze groep middelen gaat hebben op de gezondheidstoestand groter zijn voor type 2 patiënten dan voor type 1 patiënten.

Naar schatting heeft ruim 75% van de patiënten type 2 diabetes, de overige bijna 25% heeft type 1 of één van de overige vormen van diabetes. Geschat wordt dat in totaal 50% van de diabetes-patiënten afhankelijk is van insuline (Peters-Volleberg et al., 2000).

- Wat zijn de gevolgen?

De verbreding van het scala aan beschikbare orale bloedglucoseverlagende middelen voor de behandeling van type 2 patiënten zal tot gevolg hebben dat het voor steeds meer patiënten mogelijk wordt de bloedglucosespiegel beter in te stellen (Thompson et al., 1997; Fonseca et al., 2000; Wolffenbuttel et al., 2000). Een goede instelling van de bloedglucose-spiegel leidt op den duur tot een vermindering van het optreden van complicaties.

Zoals boven genoemd is een betere bloedglucose-instelling van diabetespatiënten niet alleen afhankelijk van de beschikbare medicamenten, maar met name ook van de intensiteit van de therapie. In de praktijk zullen de gevolgen van de nieuwe middelen minder groot zijn dan in klinische onderzoeken gevonden wordt, daar in de dagelijkse praktijk niet iedere patiënt zijn middelen even intensief gebruikt als in de experimentele setting.

Tijdens de expert meeting bleek dat de invloed op de gezondheidstoestand van nieuwe orale middelen als gevolg van boven genoemde redenen minimaal wordt geacht. Op de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia wordt geen invloed verwacht. Op de verdeling over de ernststadia slechts een klein effect, een verschuiving van diabetes met microvasculaire complicaties naar diabetes zonder complicaties van 0-2 procentpunten (0 procentpunt in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant). Het wordt niet verwacht dat deze nieuwe middelen effect zullen hebben op het optreden van macrovasculaire complicaties als gevolg van diabe-

tes. De bovengenoemde verschuiving zal pas op een termijn van circa 5 jaar na het beschikbaar komen van de middelen (2000-2010) merkbaar worden (2005-2015).

III. Insulinetherapie

Naast alle type 1 patiënten is ook een gedeelte van de type 2 patiënten en de overige diabetes-patiënten afhankelijk van insuline. In totaal kan naar schatting 50% van alle diabetes-patiënten worden beschouwd als insuline-afhankelijk. In *paragraaf 4.1.3* is een aantal medisch-technologische ontwikkelingen beschreven die van belang zijn voor deze patiënten. Zo zijn er nieuwe insuline-analoga in ontwikkeling, wordt er gezocht naar nieuwe toedieningsvormen van insuline, zijn er vorderingen in transplantatie-mogelijkheden en doet men onderzoek naar middelen die preventief op type 1 zouden kunnen werken.

Op korte termijn (2000-2005) valt er het meest te verwachten van de nieuwe langwerkende insuline-analoga. Op middellange termijn (2005-2010) zullen mogelijk de preventieve middelen een belangrijke rol gaan spelen.

- Wie heeft er baat bij?

Naast de bovengenoemde 50% van de diabetes-patiënten, die insuline gebruiken, zullen er nog meer patiënten zijn die baat hebben bij deze ontwikkelingen. Zo heeft de intensieve behandelingstrend namelijk tot gevolg dat steeds meer type 2 patiënten vroeger insuline gaan gebruiken en dat het percentage van 50% van de patiënten dat insuline gebruikt als gevolg hiervan verder zal toenemen.

- Wat zijn de gevolgen?

De trends die in *paragraaf 4.1.3* zijn beschreven, hebben verschillende gevolgen voor de gezondheidstoestand van de diabetes-patiënten. Zo zal de ontwikkeling van nieuwe analoga en toedieningsvormen van insuline tot gevolg hebben dat bij een steeds groter deel van de patiënten de glucosespiegel beter onder controle gehouden kan worden, met steeds minder hinderlijke bijwerkingen zoals nachtelijke hypoglycemieën (Heinemann et al., 1997; Rosskamp & Park, 1999). De ontwikkelingen op het gebied van transplantaties en het beschikbaar komen van preventieve middelen zullen tot gevolg hebben dat de prevalentie van insuline-afhankelijke diabetes in de toekomst wellicht afneemt.

Evenals bij de nieuwe orale middelen zullen de effecten van deze nieuwe middelen op de gezondheidstoestand van de diabetes-patiënten minimaal zijn vergeleken met de intensieve behandelingstrend. Op korte termijn (2000-2005) zal het beschikbaar komen van nieuwe analoga en toedieningsvormen van insuline wel tot gevolg hebben dat de intensievere behandeling voor een groter aantal patiënten mogelijk wordt. Dit zal er op den duur toe leiden dat het uitstel van complicaties bij een groter aantal patiënten plaatsvindt dan nu mogelijk is. De grootte van dit effect zal vergelijkbaar zijn met dat van de orale middelen, maar over een kortere periode (2000-2005) vergeleken met de nieuwe orale middelen (2000-2010). Daar er vergeleken met de nieuwe orale middelen slechts de helft van het aantal patiënten mogelijk baat heeft bij deze ontwikkeling en deze over een kortere periode (2000-2005) invloed zal hebben dan de orale middelen (2000-2010), zal de verschuiving over de ernststadia die deze ontwikkeling teweeg kan brengen verloosbaar klein zijn (circa 0,2% in 5 jaar).

Op middellange termijn zullen transplantaties, ondanks de vorderende ontwikkelingen, slechts beschikbaar blijven voor een zeer beperkt aantal mensen. Hierdoor zal de invloed op de gezondheidstoestand van de gehele diabetes-populatie niet merkbaar zijn. In hoeverre de middelen die preventief zouden kunnen werken op diabetes type 1 invloed zullen gaan hebben op de prevalentie van diabetes is onduidelijk. De eerste resultaten zijn gunstig, maar de effecten op bevolkingsniveau zullen mede afhankelijk zijn van de methode waarmee getracht zal worden patiënten die mogelijk baat hebben bij een preventieve behandeling op te sporen. Bij slechts 10% van de nieuw-gediagnosticeerde type 1patiënten komt de aandoening in de familie voor (Sperling, 1997). Om de andere 90% van de potentiële diabetes-patiënten op te sporen zou een zeer uitgebreid bevolkingsonderzoek nodig zijn. Dit is in Nederland thans niet aan de orde en wordt ook niet verwacht (Ruwaard & Feskens, 1997).

Samengevat kan worden dat de ontwikkelingen op het gebied van insulinetherapie voor sommige patiënten belangrijke gevolgen kan hebben, maar dat het niet zal leiden tot veranderingen op bevolkingsniveau in de door ons beschreven gezondheidsparameters.

IV. Farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties

De middelen die in *paragraaf 4.1.3* besproken worden, zijn middelen die toegepast kunnen worden bij diabetes-patiënten teneinde lange-termijncomplicaties te voorkomen en middelen die gericht zijn op het verlichten van ernstige complicaties. Het voordeel van de eerste groep middelen is dat ze complicaties zouden kunnen voorkomen, zonder dat euglycemie bereikt hoeft te worden. Al de beschreven medisch-technologische ontwikkelingen hebben gemeen dat ze naar alle waarschijnlijkheid geen grote invloed op de behandeling van diabetes te weeg zullen brengen.

Een andere factor die naar alle waarschijnlijkheid wel in de toekomst invloed zal hebben op de gezondheidstoestand van diabetes-patiënten is de toepassing van antihypertensieve therapie (ACE-remmers) en lipidenverlagende therapie (zie *paragraaf 4.1.2*).

- Wie heeft er baat bij?

Alle diabetes-patiënten krijgen op den duur last van complicaties en hebben mogelijk baat bij deze ontwikkelingen.

- Wat zijn de gevolgen?

Van de middelen die onder *paragraaf 4.1.3* besproken zijn, wordt niet verwacht dat zij veranderingen in de beschreven gezondheidsparameters te weeg zullen brengen. Effecten worden wel verwacht van de toepassing van ACE-remmers bij diabetes-patiënten. Uit een onlangs gepubliceerd onderzoek is gebleken dat toepassing van de ACE-remmer ramipril bij diabeten met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte gunstige gevolgen had (HOPE, 2000). Significant minder patiënten overleden, kregen macrovasculaire complicaties of ontwikkelden nefropathie. Deze effecten waren onafhankelijk van de bloeddruk of type diabetes.

Wanneer er naar aanleiding van dit onderzoek er steeds meer diabetes-patiënten met deze antihypertensiva behandeld zullen gaan worden, zullen er complicaties uit- of mis-

schien zelfs afgesteld kunnen worden en zal er een indirecte verschuiving over de ernststadia van de ziekte plaatsvinden. Tijdens de expert meeting werden verschuivingen van diabetes met complicaties naar diabetes zonder complicaties verwacht die iets minder omvangrijk zullen zijn dan de effecten van de intensieve behandeling. Wij modelleren een verschuiving van de prevalentie van diabetes met microvasculaire complicaties naar diabetes zonder complicaties van 1-5 procentpunten per 5 jaar (1 procentpunt in de hoge variant, 3 procentpunten in de middenvariant en 5 procentpunten in de lage variant) en een verschuiving van de prevalentie van diabetes met macrovasculaire complicaties naar diabetes zonder complicaties van 0-3 procentpunten per 5 jaar (0 procentpunten in de hoge variant, 1,5 procentpunten in de middenvariant en 3 procentpunten in de lage variant). De verschuivingen zullen op korte termijn (2000-2005) met het implementeren van deze nieuwe behandeling aanvangen en het zal wederom zeker tot 2020 duren voordat zich een nieuw evenwicht heeft ingesteld.

Het feit dat als gevolg van deze ontwikkeling diabetes-patiënten steeds meer verschillende geneesmiddelen moeten gaan gebruiken, zal een ongunstige invloed hebben op de kwaliteit van leven. Wij achten het aannemelijk dat de wegingsfactoren voor de kwaliteit van leven in alle ernststadia in de middenvariant met 2 procentpunten zullen afnemen (0 procentpunten in de lage variant en 4 procentpunten in de hoge variant). Deze verandering treedt op korte tot middellange termijn op (2000-2010), onmiddellijk na de start van de toepassing van deze middelen bij diabetes-patiënten.

Daarnaast zal als gevolg van de afgenomen sterfte de prevalentie van diabetes in de komende jaren gaan stijgen. Het is echter niet mogelijk deze ontwikkeling mee te nemen in ons rekenmodel.

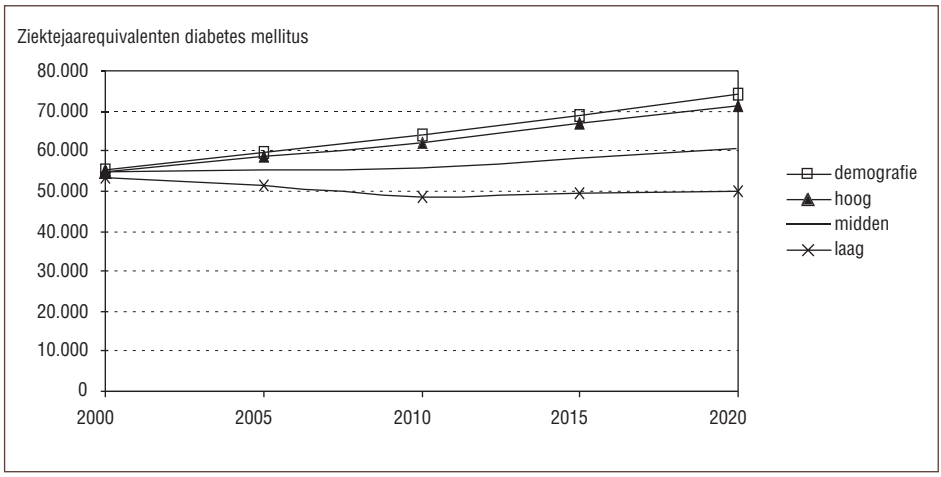
V. Lange termijn ontwikkelingen

Op lange termijn (2010-2020) zal het wellicht mogelijk worden cellen van diabetespatiënten zo te manipuleren dat ze in staat zijn insuline te produceren en het niet meer nodig is dat deze patiënten insuline gebruiken. Ook is te verwachten dat in de toekomst het ziekteproces dat aan type 2 ten grondslag ligt verder ontrafeld wordt en dat dit leidt tot de ontwikkeling van nieuwe middelen.

De exacte gevolgen die deze ontwikkelingen voor diabetes zullen gaan hebben zijn op dit moment nog erg onduidelijk. Het lijken veelbelovende aangrijpingspunten, maar het is momenteel erg moeilijk in te schatten of en wanneer dit iets zal gaan betekenen voor de gezondheidstoestand van de diabetes-patiënt. Gezien de grote mate van onzekerheid van deze lange termijn verwachtingen worden de gevolgen hiervan in dit hoofdstuk buiten beschouwing gelaten.

VI. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand te beschrijven worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe middelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).



Figuur 4.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor diabetes mellitus naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 4.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking; zie bijlage 7) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen.

Tabel 4.5 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de wegingsfactoren uit *tabel 4.4* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 4.1*.

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal het aantal ziektejaarequivalenten van diabetes mellitus stijgen met 35%. Als gevolg van ontwikkelingen in de medica-

Tabel 4.5: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor diabetes mellitus naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Lage variant	Middenvariant	Hoge variant
2000	55.300	53.500	54.200	54.900
	(39.900-67.900)	(38.700-65.700)	(39.200-66.600)	(39.700-67.400)
2005	59.500	55.700	57.200	58.700
	(42.900-73.000)	(40.300-68.500)	(41.400-70.200)	(42.500-73.000)
2010	63.900	58.000	60.200	62.500
	(46.100-78.400)	(42.000-71.300)	(43.700-74.000)	(45.400-78.400)
2015	69.000	60.800	63.900	67.100
	(49.800-84.800)	(44.100-74.800)	(46.400-78.500)	(48.800-84.800)
2020	74.400	63.500	67.500	71.800
	(53.600-91.200)	(46.200-78.200)	(49.100-83.000)	(52.300-91.200)

menteuze behandeling van diabetes mellitus zal een deel van deze toename kunnen worden gecompenseerd. In de meest gunstige schatting (de lage variant) bedraagt de toename nog 15% in 2020 ten opzichte van 2000. In de middenvariant is sprake van een stijging van 22% en in de hoge variant van 30%. Dit houdt in dat in geen van de varianten de effecten van de demografische ontwikkeling geheel kunnen worden gecompenseerd. Deze vertraging in de groei van de ziektelast wordt voornamelijk veroorzaakt door de intensievere behandeling van diabetes-patiënten. De verwachting is dat de gezondheidstoestand van diabetes-patiënten de komende jaren in veel grotere mate gunstig beïnvloed wordt door de betere toepassing van bestaande middelen, dan door de toepassing van nieuwe middelen die op de markt zullen gaan verschijnen.

4.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 4.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg). De gevolgen zijn alleen in kwalitatieve termen beschreven, waarbij de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking buiten beschouwing wordt gelaten. Het gaat alleen om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe. Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren. Indien bijvoorbeeld transplantatie van de pancreas of de eilandjes van Langerhans in de toekomst succesvol wordt, zal dit de behoefte aan geneesmiddelen bij diabetes doen afnemen. Dat geldt ook indien de prevalentie van ernstig overgewicht (een belangrijke risicofactor voor diabetes mellitus type 2) in de bevolking zou afnemen. De afgelopen jaren heeft hierin echter een stijging plaats gevonden (Seidell, 1997). De effecten van ontwikkelingen anders dan ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn niet meegenomen in onderstaande beschouwing. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De kosten van zorg voor diabetes-patiënten zijn te ontlenen aan de ‘Kosten van ziekten’-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 729 miljoen gulden. Dit komt overeen met 1,2% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 4.6*.

Tabel 4.6: Kosten van gezondheidszorg voor diabetes-patiënten in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	2,2	2,6	4,8
- verpleegdagen	58,5	87,9	146,4
- dagbehandeling	0,1	0,2	0,4
- polikliniek	20,3	62,0	82,3
Categorale ziekenhuizen	4,1	3,9	8,0
Huisartsenzorg	12,2	23,5	35,7
Paramedische zorg	0,1	0,6	0,7
Kruiswerk[a]	23,9	84,0	107,8
Farmaceutische hulp	94,2	125,7	219,9
Medische hulpmiddelen	31,7	56,2	88,0
Gehandicaptenzorg	0,2	0,0	0,2
Verzorgingshuizen[b]	1,5	8,7	10,2
Verpleeghuizen	4,8	19,4	24,2
Totaal	*253,8*	*474,7*	*728,5*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

Uit *tabel 4.6* volgt dat de kosten van zorg voor vrouwen aanzienlijk hoger zijn dan voor mannen. Dit is voor een belangrijk deel te verklaren uit de hogere prevalentiecijfers bij vrouwen in vergelijking tot mannen. Een andere belangrijke reden is dat het alleenstaande oudere vrouwen betreft, die voor de persoonlijke en huishoudelijke verzorging vaker zijn aangewezen op formele hulp. Dit komt praktisch bij alle zorgsectoren tot uiting.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Extramurale farmaceutische zorg

I. Intensieve behandeling

Als gevolg van de intensievere behandeling zal het gemiddelde volume aan geneesmiddelen per diabetes-patiënt toenemen. Steeds meer type 2 patiënten worden eerder met medicamenten behandeld. Ook zullen veel type 2 patiënten sneller op insuline overstappen. Zowel het volume aan orale middelen als het volume aan insuline zal hierdoor toenemen en gepaard gaan met toenemende kosten. Ook zal het door diabetes-patiënten verbruikte volume aan medische hulpmiddelen, zoals bloedglucosemeters en accessoires toenemen, daar deze nodig zijn bij de intensieve behandeling. De extra kosten die met de intensieve behandeling gemoeid zijn zullen echter op termijn naar alle waarschijnlijkheid gecompenseerd worden door verminderde kosten in de overige zorgsectoren, als gevolg van het uitstel van complicaties (Gray et al., 2000).

II. Orale bloedsuikerverlagende middelen

De nieuwe orale middelen voor de behandeling van diabetes die de komende jaren op de markt zullen gaan verschijnen, zullen de bestaande middelen gaan vervangen of toegevoegd gaan worden aan de therapie. In beide gevallen zal dit leiden tot een toename in

de extramurale farmaceutische kosten voor diabetes-patiënten. Enerzijds kunnen de nieuwe duurdere middelen oude goedkopere middelen gaan vervangen, anderzijds kan er een toename in het volume aan middelen optreden.

III. Insulinetherapie

Van de ontwikkelingen die in *paragraaf 4.1.3* beschreven zijn wordt het meest verwacht van de nieuwe langwerkende insuline-analogen. Wanneer zij op de markt verschijnen zullen zij bestaande langwerkende middelen gaan vervangen. De prijs van de nieuwe middelen zal naar alle waarschijnlijkheid vergelijkbaar zijn met die van de middelen die momenteel op de markt zijn en het beschikbaar komen van deze middelen zal dus niet leiden tot een toename in kosten van de extramurale farmaceutische hulp.

IV. Farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties

De middelen die toegepast zullen gaan worden om de lange termijn complicaties van diabetes te voorkomen zullen toegevoegd worden aan de bestaande therapie. Hierdoor nemen het volume aan verbruikte geneesmiddelen per patiënt en de daarmee gepaard gaande kosten toe.

Wanneer er middelen gevonden worden die effectief diabetes zouden kunnen voorkomen (met name middelen voor gewichtsreductie) dan zal dit enerzijds betekenen dat de kosten van extramurale farmaceutische zorg toenemen (indien deze middelen worden opgenomen in het vergoedingenpakket), maar op termijn zouden aanzienlijke besparingen op orale bloedsuikerverlagende middelen en insulines het gevolg zijn.

Andere zorgsectoren

I. Intensieve behandeling

Steeds meer diabetes-patiënten dienen intensief behandeld te worden. Hiervoor dient er steeds meer begeleiding per patiënt te zijn. Deze begeleiding kan gegeven worden door arts of apotheker, maar zal ook steeds meer de taak worden van gespecialiseerde diabetesverpleegkundigen.

Doordat er als gevolg van deze ontwikkeling lange termijn complicaties uitgesteld kunnen worden, zal op den duur de benodigde hoeveelheid ziekenhuiszorg per patiënt afnemen. Ook zal dit leiden tot uitstel van benodigde verpleeghuis- en thuiszorg.

II. Orale bloedsuikerverlagende middelen

Door de uitbreiding van het scala aan orale anti-diabetica zal op korte termijn het volume aan benodigde zorg per patiënt toenemen. Patiënten gaan steeds meer middelen gebruiken en dienen hierbij adequaat begeleid te worden door arts en/of apotheker.

Als gevolg van een verdere vermindering van de lange-termijncomplicaties als gevolg van deze ontwikkeling, zal de benodigde hoeveelheid ziekenhuis-, verpleeghuis- en thuiszorg verder dalen. Deze effecten zijn echter veel kleiner dan als gevolg van de intensieve behandeling.

III. Insulinetherapie

Doordat als gevolg van het gebruik van de nieuwe langwerkende insuline-analoga de bijwerkingen die diabetes-patiënten van behandeling met langwerkende analoga ondervinden afnemen, zal dit leiden tot een afname aan huisartsen- en ziekenhuiszorg ter behandeling van deze bijwerkingen.

IV. Farmacotherapeutische behandeling van diabetische complicaties

Het toepassen van middelen die lange-termijncomplicaties van diabetes kunnen voorkomen, maakt het geneesmiddelengebruik van diabetes-patiënten nog complexer. Steeds meer patiënten zullen begeleiding nodig hebben, welke evenals bij de intensivering van de behandeling voor rekening van arts, apotheker of diabetesverpleegkundige zal komen.

Op lange termijn zal de benodigde hoeveelheid ziekenhuiszorg per patiënt echter weer verder afnemen, evenals de benodigde verpleeghuis- en thuiszorg.

De boven beschreven medisch-technologische ontwikkelingen zullen over-all tot gevolg hebben dat het volume aan farmaceutische zorg per diabetes-patiënt de komende jaren zal toenemen. Dit zal gepaard gaan met toenemende kosten in deze zorgsector. Ook zal er een toename zijn in de hoeveelheid professionele (medicatie)begeleiding die er per patiënt nodig is. Daarentegen zullen er als gevolg van deze ontwikkelingen in de toekomst waarschijnlijk bijwerkingen van geneesmiddelen en complicaties van de ziekte worden voorkómen. Dit zal leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg die hiermee per patiënt is gemoeid.

Literatuur

Arner P. The beta3-adrenergic receptor - a cause and cure of obesity? N Engl J Med 1995; 333: 382-383.

Berger M, Heinemann L. Are presently available insulin analogues clinically beneficial? Diabetologia 1997; 40 (suppl. 2): S91-96.

Cryer PhE. Hypoglycemia unawareness in IDDM. Diabetes Care 1993;16:40-47.

DCCTRG (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care 1991; 14: 173-194.

ECDCD (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.

Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 1695-1702.

Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 1999; 22 (suppl. 2): B65-71.

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs humelin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 1996; 13: 47-52.

Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. BMJ 2000; 320: 1373-1378.

Gutnak MK, Larsson H, Sanders SW, et al. GLP-1 in tablet in type 2 diabetes in fasting and postprandial conditions. Diabetes Care 1997; 20: 1874-1879.

Heinemann L, Kapitza C, Starke AAR, et al. Time-action profile of the insulin analogue B28Asp. Diabet Med 1996;13: 683-684.

Heinemann L, Traut T, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin. Diabet Med 1997; 14: 63-72.

Herings RMC, Panneman MJM, Lodder AC, Graag EJ de. Farmacotherapie in beweging. PHARMO report. Utrecht: PHARMO instituut, 2000.

HOPE. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253-259.

Kalbag J, Hirschberg Y, Mcleod JF, et al. Comparison of mealtime glucose regulation by nateglinide and repaglinide in healthy subjects. Diabetes 1999; 48 (suppl. 1): A106.

Kiso T, Namikawa T, Tounaga T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic activities of a new beta3 adrenergic receptor agonist in KK-Ay mice. Biol Pharm Bull 1999; 22: 1073-1078.

Klonoff DC. Inhaled insulin. Diabetes Technology and Therapeutics 1999; 1: 307-313.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. Diabetologia 1999; 42: 406-412.

Melse JM, Kramers PGN. Berekening van de ziektelast in Nederland. Achtergronddocument bij VTV-1997; deel III, hoofdstuk 7. Rapportnummer 431501 028. Bilthoven: RIVM, 1998.

Nyholm B, Orskov L, Hove KY et al. The amylin analog pramlintide improves glycemic control and reduces postprandial glucagon concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. Metabolism 1999; 48: 935-941.

Oral drugs: Thiazolidinedione derivates I. Diabetologia 1999; 42 (suppl. 1): A227-231.

Peters-Volleberg GWM, Hilbers-Modderman ESM, Berg Jeths A van den. Diabeteshulpmiddelen: historische ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. Rapportnummer 605910 002. Bilthoven: RIVM, 2000.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: Erasmusuniversiteit, iMGZ/iMTA, 1997.

Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. Nature Med. 2000; 6: 278-282.

Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 639-643.

Reaven GM. Symdrome X: 6 years later. J Int Med 1994; 236: 13-22.

Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl. 2): B109-113.

Ruwaard D, Feskens EJM. Suikerziekte. In: Maas IAM et al. (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I: De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 269-280.

Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insuline resistance and type II diabetes. Diabetes 1996; 45: 1661-1669.

Seidell JC. Lichaamsgewicht. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 654-662.

Shapiro AMJ, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000; 343: 230-238.

Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet 1998; 352: 167-172.

Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. Pediatr Clin North Am 1997; 44: 269-284.

Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman OG. Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. Diabet Med 1997; 14: 547-555.

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998a; 352: 873-853.

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 1998b; 317: 703-713.

Visalli N, Cavallo MG, Signore A, et al. A multicentre randomized trial of two different doses of nicotinamide in patients with recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VI). Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 181-185.

Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. Diabet Med 2000; 17: 40-47.

Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, et al. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (Macaca mulatta). Diabetes 1999; 48: 1026-1034.

Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, et al. Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. Science 1999; 1999: 974-977.

5 DEMENTIE

Samenvatting

Dementie wordt gekenmerkt door intellectueel verval, veranderingen in de persoonlijkheid en gedragsstoornissen. Dementie is een syndroom dat door verschillende ziekten veroorzaakt kan worden: ziekte van Alzheimer (60-70%), herseninfarcten (15%), ziekte van Parkinson (5%) en overige (10-20%). De ziekte van Alzheimer is een geleidelijk progressieve aandoening die behalve door geheugenstoornissen, stemmingstoornissen en gedragsstoornissen, gekenmerkt wordt door stoornissen in corticale functies zoals taal, praxis en perceptie. De oorzaken van dementie zijn nog steeds niet opgehelderd. Er zijn diverse hypothesen in omloop, waaronder de 'amyloïd cascade-hypothese', die in dit hoofdstuk wordt toegelicht. De aanwezigheid van ontstekingsreacties, vrije radicalen, een tekort aan Nerve Growth Factor (NGF) en een tekort aan oestrogenen lijken ook een rol te spelen bij het ontstaan en de progressie van de ziekte van Alzheimer. Tot de overige risicofactoren behoren de leeftijd, het vrouwelijk geslacht, intelligentie, opleidingsniveau en een voorgeschiedenis van een trauma van het hoofd.

Tot voor kort was er geen medicamenteuze behandeling voor dementie. De algemene behandeling is gericht op het zo mogelijk remmen van de progressie en het beperken van de negatieve symptomen van psychotische of affectieve aard of van gedragsstoornissen. Ondersteunende medische behandeling (bijv. dieet) en emotionele ondersteuning van zowel de patiënt als de verzorgers zijn zeer belangrijk. Tevens dienen de aanwezige somatische ziekten adequaat te worden behandeld. De aan dementie gerelateerde stoornissen zoals depressie en delier kunnen medicamenteus worden behandeld met antidepressiva en antipsychotica. Angst- en slaapstoornissen kunnen behandeld worden met benzodiazepines. Geheugentraining zoals dat in de jaren tachtig werd toegepast lijkt niet te helpen bij dementie.

In 1998 is rivastigmine in Nederland geregistreerd, een cholinesteraseremmer, die geïndiceerd is voor de 'symptomatische behandeling van patiënten met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer type'. Het is zeer de vraag of de geringe effecten van enig klinisch belang zijn voor individuele patiënten. Bovendien ondervindt circa 40% van de gebruikers last van gastro-intestinale klachten, waarvoor maagbeschermende middelen moeten worden gebruikt. Aangeraden wordt het middel niet routinematig toe te passen, maar uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek en (of) onder gecontroleerde omstandigheden met betrekking tot diagnostiek en evaluatie, waarvoor de kennis vooral aanwezig is op gespecialiseerde multidisciplinaire ziekenhuisafdelingen voor dementiediagnostiek (geheugenpoli's).

Voor de komende 10 jaar worden er vier ontwikkelingen voorzien:

- Veranderingen in de diagnostiek: bij patiënten die voldoen aan klinische en neuropathologische criteria voor de ziekte van Alzheimer zal een aanzienlijk percentage blijken te zijn dat eveneens cerebrovasculaire schade heeft.
- Meer middelen die gericht zijn op de symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer: middelen die aangrijpen op het cholinerge systeem en middelen die aangrijpen op andere neurotransmitters. Op korte termijn komen er mogelijk meerdere cholinesteraseremmers in Nederland op de markt.
- Middelen die aangrijpen op het onderliggende ziekteproces bij de ziekte van Alzheimer, de 'disease modifying drugs': het meest in aanmerking lijken te komen de oestrogenen(derivaten), zowel HRT (hormone replacement therapy) als SERMs (selective estrogen receptor modulators) en ontstekingsremmende middelen (NSAIDs, COX-2 remmers), maar studies laten tot op heden geen eenduidige resultaten zien.
- Antihypertensiva: ruimer gebruik van bestaande middelen ter preventie van vasculaire dementie.

De conclusie is dat op korte termijn geen spectaculaire doorbraken in de behandeling van dementie zijn te verwachten. De werkzaamheid van de cholinesteraseremmers is zeer beperkt en het valt thans niet te verwachten dat er op korte termijn nieuwe klassen van middelen op de markt zullen komen, waarvan de werkzaamheid duidelijk groter zal zijn dan van de cholinesteraseremmers (en die tevens weinig/milde bijwerkingen zullen hebben). Voor de korte termijn is de verwachting dat het aantal behandelde patiënten met cholinesteraseremmers niet erg zal toenemen en dat het effect op de gezondheidstoestand van de totale groep dementie-patiënten minimaal zal zijn.

Er vindt op de middellange termijn (5-10 jaar) mogelijk een verschuiving plaats in de medicamenteuze behandeling van klinische populaties naar populaties met slechts minimale symptomen, of in het geheel geen symptomen, maar wel een verhoogd risico (indien wordt aangetoond dat oestrogeen-therapie en/of ontstekingsremmers en

antihypertensiva het ontstaan van de ziekte kunnen uitstellen of die de progressie van de ziekte kunnen verminderen of stoppen). Hierdoor zullen zich problemen voordoen die onlosmakelijk verbonden zijn met primaire preventie, zoals grotere populaties, medicalisering, stigmatisering en een delicate verhouding tussen risicoreductie en kans op bijwerkingen.

Op de lange termijn (10-20 jaar) zijn de resultaten van belang die mogelijk worden geboekt in diverse onderzoeksrichtingen: vrije radicalenvangers/antioxidantia, neurotrope factoren, amyloïd metabolisme en genetische factoren. De uitkomsten hiervan zijn echter nog zeer onzeker.

Indien de bestaande middelen (oestrogeen-therapie, COX-2 remmers, antihypertensiva) inderdaad succesvol blijken bij de preventie van dementie, zullen op middellange termijn de kosten van extramurale farmaceutische hulp aanzienlijk stijgen, maar de kostenafname door een daling van de ziektelast is mogelijk veel groter. Dit zal afhangen van de vraag hoeveel personen behandeld moeten worden met deze middelen om één geval van dementie te voorkomen.

Voor de gezondheidszorg als geheel is de conclusie dat geneesmiddelen voor dementie op korte termijn geen uitzicht bieden op kostenbesparing in andere zorgsectoren. Integendeel: niet alleen zullen de kosten van geneesmiddelen stijgen, maar ook zullen er meer ziekenhuiskosten worden gegenereerd (door toenemende diagnostiek en monitoring van de behandeling), terwijl de behoefte aan verpleeghuisplaatsen niet zal afnemen.

5.1 Farmacotherapie bij dementie: huidige situatie en toekomstverwachtingen

J.G. Storosum, W.A. van Gool

5.1.1 Inleiding

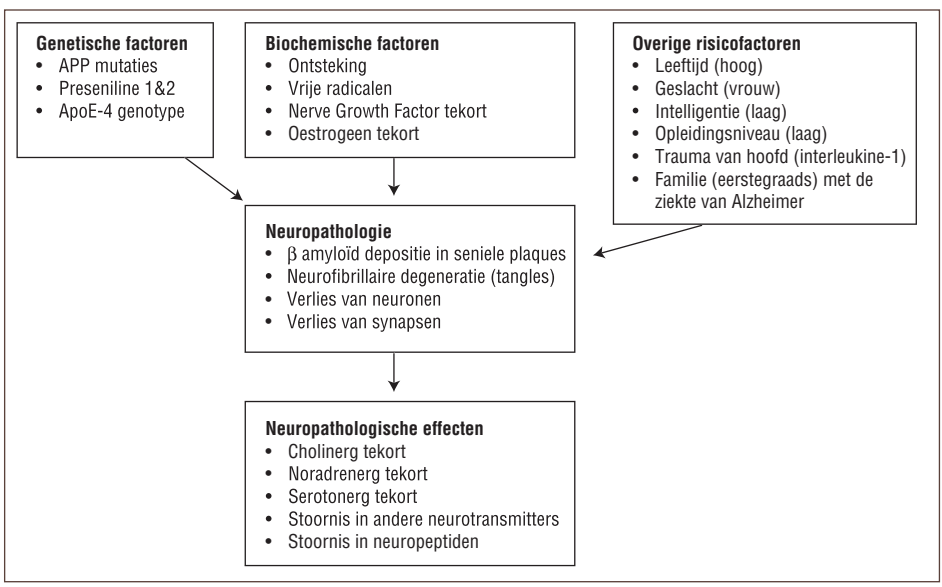
Dementie wordt gekenmerkt door intellectueel verval, veranderingen in de persoonlijkheid en gedragsstoornissen. Dementie is een syndroom dat door verschillende ziekten veroorzaakt kan worden. Men neemt aan dat in het merendeel van de gevallen (60-70%) de ziekte van Alzheimer ten grondslag ligt aan dementie. Bij circa 15% van de patiënten met een dementie neemt men aan dat de verschijnselen veroorzaakt worden door herseninfarcten en afwijkingen in de witte stof die samenhangen met atherosclerose (vasculaire dementie). De ziekte van Parkinson, waarbij aanvankelijk stoornissen van de motoriek op de voorgrond staan, kan eveneens aanleiding geven tot een dementie. Bij ongeveer 5% van de patiënten zou er sprake zijn van een dergelijke Parkinson-dementie. Bij het resterende deel van de patiënten wordt de dementie veroorzaakt door zeer veel uiteenlopende aandoeningen. In dit hoofdstuk wordt alleen ingegaan op de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie.

De ziekte van Alzheimer is een geleidelijk progressieve aandoening die behalve door geheugenstoornissen, stemmingstoornissen en gedragsstoornissen, gekenmerkt wordt door stoornissen in 'corticale functies' zoals taal, praxis en perceptie. Door het nog ontbreken van betrouwbare diagnostische tests, wordt de diagnose ziekte van Alzheimer gesteld indien sprake is van een typisch langzaam progressief verloop en alle andere specifieke oorzaken van dementie door anamnese, lichamelijk- en laboratoriumonderzoek zijn uitgesloten.

Bij *lichte* dementie zijn er voornamelijk problemen binnen het werk en de sociale relaties. Kenmerkend voor het vroege stadium zijn geheugenstoornissen en hiermee samenhangend achterdocht en depressie. Er is hulp nodig bijvoorbeeld bij het doen van

boodschappen en afhandelen van financiële zaken. Bij *matig ernstige* dementie ontstaan er naast de geheugenstoornissen ook andere problemen, zoals bijvoorbeeld taalstoornissen en de stoornissen in de uitvoerende functies nemen toe. Koken, winkelen en aankleden lukt niet meer zonder hulp. Belangrijke dingen uit het tegenwoordige leven worden niet meer herinnerd, zoals bijvoorbeeld het aantal en de namen van de kleinkinderen. Er kunnen paniekreacties optreden en er is sprake van verbale of fysieke agressie. Patiënten wonen meestal nog thuis, maar er wordt een zware wissel getrokken op de verzorgers, meestal eveneens bejaarde partners. Bij *ernstige* dementie zijn er zoveel functies verloren gegaan, dat de patiënt volledig afhankelijk wordt van zorg en begeleiding bij elementaire handelingen als eten, wassen en toiletbezoek. Gedragsstoornissen kunnen ernstige vormen aannemen, variërend van extreme apathie tot ontremming met automutilatie. Vaak is verzorging in de thuissituatie niet meer haalbaar en is opname in een verpleeghuis noodzakelijk.

De klassieke macroscopische neuro-anatomische veranderingen in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer zijn: diffuse atrofie (verschrompeling) met afwijkende groeven en vergrote ventrikels. De klassieke microscopische bevindingen zijn: seniele plaques, neurofibrillaire degeneratie (tangles) en verlies van neuronen en synapsen. De oorzaak van deze afwijkingen is niet bekend, maar door neuropathologisch en genetisch onderzoek komt er meer kennis over de moleculaire basis van de ziekte en dit heeft geleid tot de huidige 'amyloïd cascade hypothese' (zie *figuur 5.1*). Dit model is aantrekkelijk vanwege de risicofactoren die er in zijn opgenomen, maar ook omdat er therapeutische suggesties aan kunnen worden ontleend. Deze cascade beschrijft een combinatie van genetische, biochemische en andere risicofactoren die uiteindelijk kunnen leiden tot de ziekte van Alzheimer.



Figuur 5.1. De amyloïd cascade hypothese van de ziekte van Alzheimer (Bron: Farlow & Evans, 1998; met enkele aanpassingen).

Genetische factoren zijn slechts in een zeer klein deel van de patiënten de oorzaak (<5%). Onder deze factoren kunnen de chromosomale veranderingen bij het syndroom van Down en op chromosoom 21 (amyloïd precursor proteïne (APP) mutatie), genetische defecten op chromosoom 1 en 14 (preseniline 1&2) en genmutaties bij kinderen van moeders jonger dan 20 jaar of ouder dan 40 jaar, gerekend worden. Het mechanisme, waardoor het ApoE-2 genotype de kans op de ziekte van Alzheimer verlaagt en het ApoE-4 genotype de kans verhoogt, is onbekend.

De aanwezigheid van ontstekingsreacties, vrije radicalen, een tekort aan Nerve Growth Factor (NGF) en een tekort aan oestrogenen lijken ook een rol te spelen bij het ontstaan en progressie van de ziekte van Alzheimer (biochemische factoren). Tot de overige risicofactoren behoren de leeftijd, het vrouwelijk geslacht, intelligentie en opleidingsniveau en een voorgeschiedenis van een trauma van het hoofd. In *tekstblok 5.1* wordt een toelichting gegeven op de amyloïd cascade hypothese.

De tweede belangrijke vorm van dementie is vasculaire dementie. Om tot de diagnose vasculaire dementie te komen, moeten er neurologische verschijnselen en klachten of laboratoriumuitslagen zijn die indicatief zijn voor cerebrovasculaire ziekten (DSM IV, 1994). De dementie wordt primair veroorzaakt door infarcten in de kleine en middelgrote hersenbloedvaten, waardoor meervoudige parymchymateuze lesies (beschadigingen)

Tekstblok 5.1: Toelichting op de amyloïd cascade hypothese van de ziekte van Alzheimer

Alle bovengenoemde factoren hebben tot gevolg dat er seniele plaques (abnormale extracellulaire eiwitophopingen), neurofibrillaire degeneratie (tangles; pathologisch veranderd cytoskeleteiwit) en verlies van neuronen en synapsen optreden. Seniele plaques zijn bijna uniek voor de ziekte van Alzheimer; in geringe mate worden deze echter ook bij het normale verouderingsproces gevonden. Seniele plaques worden tegenwoordig amyloïd plaques genoemd naar aanleiding van de resultaten van het onderzoek dat in de laatste jaren is gedaan naar de moleculaire oorzaak van de plaques. Dit heeft geleid tot de 'amyloïd cascade hypothese'. Hierbij staat het ontstaan van het β-amyloïd eiwit centraal. De cascade begint met de vorming van het amyloïd precursor proteïne (APP) wat door drie verschillende enzymen wordt afgebroken. Indien het APP wordt afgebroken door het ' α-secretase' ontstaat er een diffuus amyloïd dat geen pathologische betekenis heeft. Echter, bij afbraak door het ' β-secretase' gevolgd door verdere splitsing door het ' γ-secretase' ontstaat het β-amyloïd. Dit β-amyloïd klontert buiten de cel samen tot de toxische fibrillen. De enzymen voor de afbraak waren tot voor kort nog onbekend, maar hebben wel al vast een naam gekregen. Zeer recent (Vassar et al., 1999) is het gen gevonden dat voor β-secretase codeert (BACE = b-site APP cleaving enzyme).

Neurofibrillaire degeneratie (tangles) zijn fibrillen die in de cel gevormd worden door abnormale fosforylering van het t-eiwit. Deze fibrillen zijn zowel in de cel als er buiten te vinden bij de ziekte van Alzheimer. De aanwezigheid van deze fibrillen veroorzaakt het afsterven van het neuron. Buiten de cel zijn ze aanwezig in de amyloïd plaques. Deze fibrillen zijn minder specifiek voor de ziekte van Alzheimer dan de amyloïd plaques, aangezien ze ook bij andere hersenaandoeningen aanwezig zijn.

Het uiteindelijk resultaat van de ontstane afwijkingen is een tekort aan neurotransmitters, waarbij het verlies van cholinerge neuronen voorop staat (Perry et al., 1999). Andere neuronen (catecholamines, GABA en serotonine) zouden in latere stadia van de ziekte aangedaan zijn, evenals neuropeptiden zoals het somatostatine en de corticotropine releasing factor (Kaplan en Sadock, 1995). Andere neuropeptiden die mogelijk aangedaan zijn, zijn substance-P, galanine en neuropeptide-Y. De bijdrage van verlies van deze neuropeptiden is vooralsnog onbekend. Hoewel sommige veranderingen erg robuust zijn, dient nog te worden onderzocht of zij een mogelijk aangrijpingspunt kunnen zijn in de therapie (Terry et al., 1999).

ontstaan verspreid over de hersenen. Bij deze vorm van dementie is het begin abrupt en het beloop schoksgewijs verslechterend met langer durende stabiele perioden. Vasculaire dementie komt vaak voor tussen de 60-70 jaar en meer bij mannen dan bij vrouwen. Hypertensie wordt als risicofactor beschouwd.

Tot voor kort was er geen medicamenteuze behandeling voor dementie. De algemene behandeling is gericht op het zo mogelijk remmen van de progressie en het beperken van de negatieve symptomen van psychotische of affectieve aard of van gedragsstoornissen. Ondersteunende medische behandeling (bijv. dieet) en emotionele ondersteuning van zowel de patiënt als de verzorgers zijn zeer belangrijk. Tevens dienen de aanwezige somatische ziekten adequaat te worden behandeld. De aan dementie gerelateerde stoornissen zoals depressie en delier kunnen medicamenteus worden behandeld door antidepressiva en antipsychotica. Angst- en slaapstoornissen kunnen behandeld worden met benzodiazepines. Daarnaast wordt gepoogd de demente patiënt te begeleiden. Geheugentraining zoals dat in de jaren tachtig werd toegepast lijkt niet te helpen bij dementie.

In dit hoofdstuk worden de huidige mogelijkheden en de binnenkort te verwachten ontwikkelingen op farmacotherapeutisch gebied besproken voor de patiënten met de ziekte van Alzheimer of met een vasculaire dementie. Tot slot wordt een beeld geschetst van ontwikkelingen die wellicht relevant zijn voor de verdere toekomst.

5.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer en in zeer geringe mate bij vasculaire dementie. De geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van dementie zijn uitsluitend gericht op het herstel van het cholinerg-tekort.

Het verlies van cholinerge neuronen en het daaruit volgende verlies van cholinerge functie is gerelateerd aan verslechtering van het geheugen en andere cognitieve functies. Dit heeft begin jaren tachtig geleid tot de gedachte dat herstel van het cholinerg-tekort zou kunnen leiden tot functionele verbetering. Deze therapie is alleen gericht op het bestrijden van de symptomen en niet op het aanpakken van de oorzaken van de ziekte.

In eerste instantie zijn er studies gedaan waarbij patiënten precursors van acetylcholine (ACh) zoals lecithine en choline toegediend kregen. De werkzaamheid van deze precursors is onderzocht in enkele, relatief kleine, studies. Er zijn geen verbeteringen van het cognitieve vermogen gevonden. In twee placebo-gecontroleerde studies met lecithine bleek er geen duidelijk effect op de cognitieve functies (Little et al., 1985; Heyman et al., 1987). Het middel citicholine werd niet in voldoende mate getest. Deze benadering heeft niet geleid tot geregistreerde geneesmiddelen en is op dit moment grotendeels verlaten.

De best ontwikkelde benadering is die van de cholinesteraseremmers. Dit zijn dan ook de enige geneesmiddelen die geregistreerd zijn voor de behandeling van dementie. Deze stoffen remmen het enzym cholinesterase, waardoor de afbraak van acetylcholine vermindert. Hierdoor neemt de beschikbaarheid van acetylcholine ook in de hersenen toe. De afgelopen jaren zijn er studies uitgevoerd om de werkzaamheid van verschillen-

de cholinesteraseremmers aan te tonen bij 'de symptomatische behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer'. De enige cholinesteraseremmer die geregistreerd is in Nederland is rivastigmine. In andere landen zijn ook de cholinesteraseremmers tacrine, donepezil en galantamine geregistreerd.

Rivastigmine

Sinds mei 1998 is de reversibele cholinesteraseremmer rivastigmine geregistreerd in de Europese gemeenschap. De indicatie voor rivastigmine luidt: 'Symptomatische behandeling van patiënten met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer type'. De klinische studies die uitgevoerd werden met dit middel (EPAR, 1998; Corey-Bloom et al., 1998; Rösler et al., 1999) laten een zeer gering effect zien, in de orde van grootte van 3-5% van het totale bereik van de gehanteerde schalen. De onderzoeken zijn niet vrij van methodologische problemen en het is zeer de vraag of de geringe effecten van enig klinisch belang zijn voor individuele patiënten (Verhey et al., 1998; Flicker, 1999; Storosum et al., 1999). Tegenover de geringe gunstige effecten staan gastro-intestinale bijwerkingen bij circa 40% van de patiënten die een (potentieel) werkzame dosis gebruiken. De bijwerkingen zijn terug te voeren op het farmacodynamische profiel. Cholinesteraseremmers zullen namelijk altijd ook perifeer zorgen voor cholinerge bijwerkingen. Tevens zijn de bijwerkingen dosisafhankelijk. De meest voorkomende cholinerge bijwerkingen zijn maagdarmklachten (dyspepsie (gestoorde spijsvertering), misselijkheid, braken en diarree). Andere bijwerkingen zijn anorexie (gebrek aan eetlust), bradycardie (verlaagde hartfrequentie), parkinsonisme, loopneus, duizeligheid en spierzwakte; zie verder *tekstblok 5.2*.

Tekstblok 5.2: De betekenis van rivastigmine in de praktijk.

De sectie Psychiatrie voor Ouderen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie heeft naar aanleiding van de registratie van rivastigmine het initiatief genomen tot een bijeenkomst waarin leden van verschillende relevante disciplines werden uitgenodigd om over vragen onder andere betreffende klinische relevantie van rivastigmine voor de dagelijkse praktijk te discussiëren (Verhey et al., 1998). De volgende conclusies werden getrokken:

a) De tot dusver beschikbare farmacotherapeutische mogelijkheden bij de ziekte van Alzheimer hebben, ten opzichte van placebo, een zeer bescheiden effect op het cognitief en klinisch functioneren. De vraag in hoeverre dit effect klinisch relevant is, kan op dit moment niet worden beantwoord. In afwachting van meer onderzoeksgegevens wordt aangeraden de middelen niet routinematig toe te passen, maar uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek en (of) onder gecontroleerde omstandigheden met betrekking tot diagnostiek en evaluatie.
b) Prescriptie dient beperkt te blijven tot patiënten met lichte tot matig ernstige dementie die 'waarschijnlijk' het gevolg is van de ziekte van Alzheimer. Evaluatie van het effect bij de individuele patiënt is nog een probleem. Het effect van de middelen moet in ieder geval systematisch met behulp van daartoe geschikte en gestandaardiseerde schalen worden geëvalueerd, ten aanzien van zowel de cognitieve functies als het gedragsmatig functioneren en het algemeen functioneren in de dagelijkse praktijk.
c) De benodigde kennis en ervaring zijn doorgaans vooral aanwezig op gespecialiseerde multidisciplinaire afdelingen voor dementiediagnostiek. Het verdient sterk de voorkeur dat behandeling met farmaca tegen de ziekte van Alzheimer is ingebed in het geheel van de overige behandelingen.

5.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

In het in 1993 gepubliceerde rapport van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG, 1993) werd onder meer al melding gemaakt van middelen die aangrijpen op het cholinerge systeem (physostigmine, tacrine, velnacrine, lecithine en linopirine), noötropica (algemeen stimulerend effect op de neuronale metabole activiteit) en ontstekingsremmers. In dat rapport wordt reeds vermeld dat het gebruik van tacrine en lecithine (ook in combinatie) niet als serieuze behandeling kan worden beschouwd. Dit is conform de huidige kijk op deze middelen.

Voor de huidige toekomstverwachtingen kan er, naast veranderingen in de diagnostiek, een onderscheid worden gemaakt in enerzijds geneesmiddelen die gericht zijn op de symptomatische behandeling van dementie, en anderzijds middelen die aangrijpen op het onderliggende ziekteproces, de zogenaamde 'disease modifying drugs'.

Diagnosestelling

In de nabije toekomst zijn er belangrijke veranderingen te verwachten in de diagnostische classificatie die ook van belang zal zijn voor onderzoek naar nieuwe therapieën. Van oudsher wordt de ziekte van Alzheimer geclassificeerd als een neurodegeneratieve aandoening. Deze aanduiding verwijst naar de veronderstelde oorzaak die inherent aan neuronen zou zijn. Uit verschillende onderzoeken komt de laatste jaren naar voren dat risicofactoren voor atherosclerose eveneens de kans op de ziekte van Alzheimer beïnvloeden. Voorts blijkt er bij patiënten die voldoen aan klinische en neuropathologische criteria voor de ziekte van Alzheimer een aanzienlijk percentage te zijn dat eveneens aanwijzingen voor cerebrovasculaire schade heeft. Het is aannemelijk dat in die gevallen sprake is van de combinatie van 'Alzheimer-achtige' afwijkingen (plaques en tangles) én van een vasculaire component. Deze gecombineerde pathologie komt bij oudere patiënten vaker voor dan bij (relatief) jonge demente patiënten. Daarmee is het absolute aantal patiënten met een dergelijk mengbeeld waarschijnlijk veel groter dan het aantal patiënten waarbij sprake is van geïsoleerde, zuivere Alzheimer-pathologie: 90% van de patiënten met een dementie is ouder dan 75 jaar en 75% is ouder dan 80 jaar.

Symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer

Hiertoe behoren middelen die gericht zijn op het herstel van de tekorten van neurotransmitters. De aandacht is met name gericht op acetylcholine, maar ook wordt er onderzoek gedaan naar andere neurotransmitters.

Er zijn drie farmacologische benaderingen te onderscheiden om de cholinerge activiteit te verhogen, namelijk door middel van a) presynaptische nicotine receptoragonisten, b) cholinesteraseremmers en c) postsynaptische muscarine M1-receptoragonisten.

- Presynaptische nicotine receptoragonisten
Nicotine receptoren bevinden zich presynaptisch in het cholinerge systeem. In dierstudies is aangetoond dat nicotine het leren en het geheugen verbetert. De meeste epidemio-

logische studies suggereren dat roken het ontstaan van de ziekte van Alzheimer kan vertragen. Tot dusver zijn er slechts twee kleine studies verricht met nicotinepleisters bij Alzheimer-patiënten. De resultaten lieten geen effect zien op geheugen of cognitie, maar wel op het leren. De resultaten laten nog niet toe dat deze behandeling kan worden geregistreerd. Een studie met de nicotine-agonist ABT-418 is recentelijk afgemaakt, maar de resultaten zijn nog niet bekend.

- Cholinesteraseremmers

In andere landen zijn reeds drie andere cholinesteraseremmers geregistreerd, namelijk tacrine, donepezil en galantamine, welke op korte termijn mogelijk ook in Nederland beschikbaar komen.

Tacrine was de eerste reversibele cholinesteraseremmer die, buiten Nederland, geregistreerd werd. Het is een niet-selectieve cholinesteraseremmer aangezien het ook het butylrylcholinesterase remt. De eerste studie waarin tacrine zeer positieve effecten liet zien werd in 1986 gepubliceerd. In de daaropvolgende jaren zijn meerdere studies gepubliceerd die slechts een matig effect rapporteerden. Dit middel is in de Verenigde Staten en tien Europese landen op de markt. De belangrijkste tacrine-studie (Knapp et al., 1994) laat een zeer geringe verbetering zien op cognitie. Deze studie laat echter geen conclusie toe wat betreft de werkzaamheid omdat de uitval onacceptabel hoog was (60%). De belangrijkste reden voor uitval in de tacrine-groep waren de dosisgerelateerde perifere cholinerge bijwerkingen. De meeste bijwerkingen waren van gastro-intestinale aard. De belangrijkste reden om te stoppen met de inname van tacrine was stoornis in de leverfuncties (28%). Het middel heeft waarschijnlijk geen klinisch relevante werkzaamheid. Tacrine is toch geregistreerd in de Verenigde Staten, omdat de Food and Drug Administration (FDA) van mening was dat de resultaten van de studie van Knapp et al. een klinisch relevante verbetering lieten zien in 20-25% van de patiënten. Een retrospectieve analyse gaf aan dat de vrouwen die zowel tacrine als oestrogenen-vervangende middelen slikten een belangrijke verbetering van de cognitie lieten zien.

Donepezil is de tweede reversibele cholinesteraseremmer die op de markt kwam en meer selectief is voor acetylcholine dan tacrine. Donepezil is niet geregistreerd in Nederland (wel in een aantal andere lidstaten van de Europese Unie en in de Verenigde Staten). De gepubliceerde donepezil studie (Rogers et al., 1998) laat een gering effect zien op de cognitie, in dezelfde orde van grootte als rivastigmine. De klinische relevantie lijkt niet erg groot. Ook bij dit middel zijn de bijwerkingen van perifeer-cholinerge aard.

Galantamine is recentelijk (maart 2000) in Zweden geregistreerd en zal nu aan de overige landen binnen de EU worden aangeboden ter registratie. Het dossier ligt tevens bij de FDA voor goedkeuring. Galantamine is een reversibele cholinesteraseremmer en is al vele jaren in gebruik voor het opheffen van neuromusculaire blokkade. Tevens is het bekend om zijn anticurare en antimorfine werking. Meerdere kleinere studies geven een indicatie dat galantamine werkzaam zou zijn bij patiënten met Alzheimer. De resultaten van één grote studie zijn zeer recent bekend gemaakt, waarin werkzaamheid van galantamine wordt geclaimd voor zowel de korte (5 maanden) als de iets langere termijn (1 jaar) (http://www.us.janssen.com/news/current/reminyl_study.htm). De meeste bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. De relevantie van deze resultaten kan pas beoordeeld worden na publicaties in peer-reviewed tijdschriften.

Deze genoemde cholinesteraseremmers lijken net als rivastigmine een matige verbetering te geven op de cognitieve symptomen bij Alzheimer-patiënten. Alle cholinesteraseremmers werken in een beperkt therapeutisch venster, waarbij het verhogen van de remming van acetylcholine (en dus verbetering van de cognitie) gepaard gaat met verhoging van de perifere bijwerkingen en vice versa. Ze hebben tevens het nadeel dat het effect op de cognitie zeer snel verdwijnt na het stoppen van de therapie.

Het ligt in de verwachting dat er hiernaast in de nabije toekomst meer studies van verschillende andere cholinesteraseremmers gepubliceerd zullen worden (physostigmine, eptastigmine, quilostigmine, metrifonaat en het Chinese huperizine A). Deze middelen zullen gezien het werkingsmechanisme waarschijnlijk vergelijkbare, bescheiden effecten laten zien (Storosum et al., 1999). Op grond van het farmacodynamische profiel zullen al deze middelen perifere cholinerge bijwerkingen vertonen.

- Muscarine M1-receptoragonisten

Muscarine M1-receptoragonisten worden gebruikt om de postsynaptische cholinerge receptoren te stimuleren. Deze ontwikkeling lijkt niets op te leveren. De afgelopen jaren zijn vijf M1-receptoragonisten (alvameline, milameline, cevimeline, AF-102B en xanomeline) getest waarna het onderzoeksprogramma werd stopgezet, omdat een duidelijke werkzaamheid niet kon worden aangetoond (Scrip, 1999). Er zijn wel nog een aantal M1-receptoragonisten in ontwikkeling waarvan YM-796 en talsaclidine in fase 2 van ontwikkeling zitten.

- Farmacotherapie die aangrijpt op andere neurotransmitters

Er is allerlei onderzoek gedaan om andere neurotransmitters die aangedaan zijn bij de ziekte van Alzheimer te beïnvloeden (b.v. serotonine) (Kaplan, 1995). Tot nu toe heeft dat echter niet veel opgeleverd. De studie die werd ondernomen met citalopram, een SSRI (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor), bij Alzheimer-patiënten liet verbetering zien wat betreft angst, depressie en verwardheid. Dat is niet zo verwonderlijk omdat citalopram een geneesmiddel is dat werkzaam is bij depressie. Het is heel wel mogelijk dat angst en verwardheid minder worden, als de depressieve symptomatologie verbetert.

Het glutamaatmetabolisme en de glutamaat receptor-gemedieerde excito-toxiciteit is gesuggereerd als één van de belangrijkste mechanismen die tot neurale dood leidt in veel neurodegeneratieve ziekten. Deze toxiciteit is waarschijnlijk gerelateerd aan een verhoogde calciuminflux die leidt tot toxische concentraties van dit ion in de cel. Twee receptoren zijn hieraan gerelateerd: de NMDA(N-methyl-D-aspartaat) en de AMPA-kainaat-receptor. Twee geneesmiddelen die via de NMDA-receptor werken zijn momenteel in onderzoek bij dementie (ampalex en memantine). Memantine is een noncompetitieve NMDA-antagonist die mogelijk dit jaar ter registratie zal worden aangeboden. Het middel is in Duitsland al op de markt voor dementie (Scrip, 2000).

Disease modifying drugs bij de ziekte van Alzheimer

Disease modifying drugs zijn stoffen die het ontstaan van de ziekte uitstellen (onset delay) of die de progressie van de ziekte verminderen of stoppen indien de ziekte reeds aanwezig is. Deze geneesmiddelen horen via een mechanisme te werken dat de ziekte

veroorzaakt. De belangrijkste kandidaten voor deze categorie zijn de oestrogenen, de ontstekingsremmers en de antioxidanten. Andere potentiële therapieën zijn monoamineoxidase (MAO)- remmers, neuropeptiden en middelen die de vorming van seniele plaques en neurofibrillen tegengaan. Deze laatste stoffen zullen echter pas op de lange termijn eventueel kunnen resulteren in behandelingsmogelijkheden en worden in de volgende paragraaf beschreven.

- Oestrogenen-vervangende therapie

Oestrogenen kunnen onder meer de choline-activiteit verhogen (Yaffe et al., 1998), maar ook beschadigde neuronen repareren en neuronen beschermen (Simpkins et al., 1997). Voorts zouden oestrogenen anti-inflammatoire (Josefsson et al., 1992) en anti-oxidatieve (Behl et al., 1997) eigenschappen bezitten. Tenslotte zouden oestrogenen een positieve invloed kunnen uitoefenen op de aanmaak van amyloïd precursor proteïne (Xu, 1998). Vijf epidemiologische studies laten zien dat de ziekte van Alzheimer bij het gebruik van oestrogeen-vervangende therapie (HRT = Hormone Replacement Therapy) bij postmenopauzale vrouwen later optreedt dan bij vrouwen die geen HRT gebruiken. Een risicoreductie van 40-60% werd gevonden. Andersom hebben enkele studies ook aangetoond dat vrouwen met de ziekte van Alzheimer significant minder HRT gebruiken dan gezonde vrouwen. Het effect van oestrogenen op de cognitie van vrouwen met de ziekte van Alzheimer is in verschillende studies aangetoond. Aangezien niet alleen de cognitie maar ook de depressie verbeterde, bestaat de mogelijkheid dat oestrogenen de cognitie verbeterde door directe verbetering van de stemming.

Om zekerheid te krijgen over de werkelijke grootte van het effect van HRT dienen grote gerandomiseerde studies verricht te worden. In februari 2000 zijn de resultaten bekend geworden van één van de grootste studies die het effect van behandeling met oestrogenen onderzocht heeft op de ziekte van Alzheimer (Mulnard et al., 2000). Het resultaat was negatief. Behandeling met HRT gedurende 1 jaar vertraagde de progressie van de dementie niet bij vrouwen met mild tot matige dementie. Er werd wel een effect gezien na een kortdurende behandeling van twee maanden, maar dit effect verdween weer. Studies die uitsluitsel geven over de vraag of oestrogenen werkzaam zijn bij de preventie van de ziekte van Alzheimer zijn momenteel nog onderweg (Women's Health Initiative-memory Study; Women's International Study of Long Duration Oestrogen for Menopause and Preventing Postmenopausal Memory Loss and Alzheimer's with Replacement Estrogens Study). Bij dit alles dient evenwel het bijwerkingenprofiel van oestrogenen goed in de gaten te worden gehouden; toename van borstkanker en baarmoederkanker zijn beschreven.

Gezien de vele ontwikkelingen van nieuwe oestrogeenderivaten in andere indicatiegebieden (borstkanker, osteoporose; zie *hoofdstuk 1 en 17 in deel A*) zullen deze ook in de ziekte van Alzheimer getest kunnen worden. De meest waarschijnlijke zijn de SERMs (selective estrogen receptor modulators) die op specifieke oestrogeen-receptoren werken.

- Ontstekingsremmers

Verschillende ontstekingsmechanismen in de hersenen dragen bij tot het neurodegeneratieve proces van de ziekte van Alzheimer (Aisen, 1997; Netland et al., 1998). Enkele

producten van het ontstekingsproces zijn gevonden in de seniele plaques (acute-fase-eiwitten en producten van de complement-cascade). Deze bevinding heeft tot de hypothese geleid dat ontstekingsremmers werkzaam zouden kunnen zijn bij de ziekte van Alzheimer. Retrospectief is in een aantal epidemiologische analyses een afname van het relatieve risico gevonden voor het krijgen van de ziekte van Alzheimer bij patiënten die behandeld werden met NSAID's (Andersen, 1995).

Inmiddels is er een zes maanden durende placebo-gecontroleerde studie met indomethacine uitgevoerd bij Alzheimer patiënten (Rogers, 1993). Echter, de uitval vanwege bijwerkingen in de indomethacine-groep was zo groot dat de werkzaamheid niet goed te beoordelen was. De werking van NSAID's berust op een remming van het enzym cyclo-oxygenase (COX). Hoog-selectieve COX-2 remmers zijn stoffen die anti-inflammatoire eigenschappen hebben zonder de hinderlijke bijwerkingen van de klassieke NSAID's (maag-darm bezwaren en schadelijke effecten op de nier; zie voor toelichting op de COX-2 remmers *hoofdstuk 15 in deel A)*. Drie specifieke COX-2 remmers worden momenteel onderzocht op werkzaamheid bij de ziekte van Alzheimer (celecoxib, rofecoxib en GR2503035 (Scrip, 1998a; Scrip, 1998b; Scrip, 1998c). Het onderzoeksprogramma naar de effecten van één van deze middelen, celecoxib, is inmiddels stopgezet op grond van teleurstellende resultaten (Scrip, 1998d).

Hoewel de NSAID's de meest geëigende geneesmiddelen lijken in deze groep voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer zijn er ook nog andere kandidaten in deze groep: de antimalaria-stoffen (hydroxychloroquinine, chloroquine) en immunosuppressiva (methotrexaat, azothioprine en cyclofosfamide). Deze laatste kunnen echter levensbedreigende bijwerkingen vertonen. Onlangs is er een placebogecontroleerde studie van anderhalf jaar in het AMC (Academisch Medisch Centrum) uitgevoerd met de ontstekingsremmer hydroxychloroquine. De resultaten hiervan zijn nog niet bekend. Het NIA (het Amerikaanse National Institute of Aging) is van plan om een studie te starten met een andere ontstekingsremmer.

Ook prednison is onderzocht in een pilot-studie. Er werd geen werkzaamheid gevonden op gedrag of cognitie. Als de lange-termijn bijwerkingen van prednison in ogenschouw worden genomen, is het onwaarschijnlijk dat prednison een goede kandidaat is voor therapie bij de ziekte van Alzheimer.

Verwachtingen voor de farmacotherapie bij vasculaire dementie

Naast studies bij de ziekte van Alzheimer zijn er ook studies gedaan bij patiënten met vasculaire dementie (en gemengde vormen van dementie). De effecten van de cholinesteraseremmers op de primaire werkzaamheidparameters bleken nog kleiner te zijn dan gezien werden in de studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Antihypertensiva zouden van belang kunnen zijn bij vasculaire dementie. Het doel van het gebruik van antihypertensiva is het voorkomen van vasculaire dementie via preventie van herseninfarcten (Meier, 1986).

5.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Hierna komen de verschillende onderzoeksrichtingen aan de orde, die onderscheiden kunnen worden bij het zoeken naar 'disease modifying drugs' bij de ziekte van Alzheimer.

Vrije radicalen-vangers/antioxidantia

Oxidatieve stress is mogelijk betrokken bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer (De Leo, 1998; Li 1998). Derhalve zou het zo kunnen zijn dat anti-oxidantia de schade die veroorzaakt wordt door vrije radicalen zouden kunnen voorkomen, dat wil zeggen neuroprotectief kunnen zijn. Stoffen als idebenone, een synthetische analoog van co-enzym Q is een anti-oxidant. Dit middel zou werkzaam zijn bij de ziekte van Alzheimer, geen bijwerkingen geven (Terry et al., 1999) en goedkoop zijn. Andere kandidaat anti-oxidantia zijn retinol (vitamine A), vitamine C, α-tocopherol (vitamine E), de selectieve monoamineoxidase remmers (MAO-B) (selegiline, rasagiline mesylaat en SL-25.1188) en de lazaroïden. Drie middelen werden getest: vitamine E, selegiline en lazabemide. Zowel vitamine E als selegiline bleken niet werkzaam (Freedman et al., 1998) en de ontwikkeling van lazabemide is recentelijk stopgezet vanwege levertoxiciteit.

Het is niet duidelijk of deze middelen werkzaam zijn. Hoewel er geen verbetering optrad in cognitie, hadden ze wel een vertragend effect op het ontstaan van de ziekte. Zowel epidemiologische studies als goede effectiviteitstudies dienen te worden uitgevoerd voordat een definitieve conclusie kan worden getrokken over de werkzaamheid van deze groep geneesmiddelen.

Het extract van ginkgo biloba is waarschijnlijk ook een antioxidant met daarnaast tevens neurotrope en ontstekingsremmende eigenschappen. Twee kleine studies en een grote geven aanwijzingen dat dit extract een klein effect op cognitie in Alzheimerpatiënten heeft. Gezien de hoge uitval in de grootste studie kunnen aan deze resultaten echter nog geen definitieve conclusies worden verbonden.

Neurotrope factoren

Enkele neurotrope factoren zijn theoretisch werkzaam in de behandeling van neurodegeneratieve ziekten. Factoren zoals corticoreleasing factor (CRF), somatostatine en Nerve Growth Factor (NGF) zitten nog in een pril onderzoeksstadium. Hiervan is het NGF de interessantste neuropeptide omdat het verantwoordelijk zou zijn voor de inductie van de synthese van cholineacetyltransferase, dat cholinerge neuronen zou beschermen tegen de dood en in staat zou zijn om cholinerge innervatie te herstellen. Een groot probleem is het feit dat deze neuropeptiden niet door de bloed-hersenbarrière heen kunnen vanwege hun grootte. Er zijn meerdere onderzoeksgroepen bezig om dit specifieke probleem op te lossen. De mogelijkheden die op dit moment onderzocht worden zijn: intrathecale toediening (binnen de hersen- of ruggenmergvliezen), genetisch gemanipuleerde fibroblasten die NGF kunnen aanmaken of geneesmiddelen vinden die NGF aansturen of modificeren. Van dit laatste zijn AIT-082, propentofylline en idebonene voorbeelden.

Propentofylline lijkt echter dezelfde geringe werkzaamheid te bezitten als de acetylcholinesteraseremmers (Rothers et al., 1998; Marcusson et al., 1997) zowel bij de ziekte van Alzheimer als bij vasculaire dementie. Een ander nadeel van groeifactoren is de toxiciteit in hoge doseringen. De rol van deze neuropeptiden bij de ziekte van Alzheimer is nog slechts speculatief.

Amyloïd

Door toenemende kennis van het moleculaire mechanisme dat de ziekte van Alzheimer veroorzaakt, wordt het ook denkbaar dat er stoffen worden gezocht die heel specifiek op het β-amyloïd metabolisme werken. Voorbeelden zijn stoffen die de abnormale fosforylering van het β-eiwit kunnen verhinderen, antisense nucleotide dat aflezing blokkeert van het mRNA dat codeert voor BACE, remmers die het transport van β-amyloïd over de celmembraan verhinderen en APP modulatoren. Deze stoffen zijn nog niet gevonden, maar zullen in de toekomst zeker gevonden worden. Daarna moeten er nog vele preklinische en klinische studies mee verricht worden voordat ze in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden. Zelfs in het meest optimistische scenario zal dit nog zeker 15-20 jaar gaan duren.

Ook kan AN-1792 hier vermeld worden. Dit is een β-amyloïd peptide dat amyloïd plaques in hersenen zou kunnen tegengaan. Dit middel zou gunstig kunnen werken op de progressie van de ziekte van Alzheimer en zou ook als vaccin tegen de ziekte van Alzheimer kunnen worden ontwikkeld (Schenk et al., 1999). Het is echter nog maar de vraag of afname van amyloïd plaques leidt tot klinisch relevante verbeteringen bij de ziekte van Alzheimer en vermindering van de neurodegeneratie.

Genetica

Het feit dat er genetische factoren zijn betrokken bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer heeft geleid tot het zoeken van bijbehorende genetische mutaties en genen. Op dit moment wordt genetisch onderzoek alleen aangeraden bij de dominant overerfbare ziekte van Alzheimer. Voor de ontwikkeling van geneesmiddelen zijn de ontwikkelingen van transgene knock-out muizen erg belangrijk, niet alleen voor vermeerdering van kennis van de oorzaak van de dementie maar ook om een *in vivo* screeningssysteem te hebben voor nieuwe geneesmiddelen. In de verre toekomst zal het misschien mogelijk worden om genetisch gemanipuleerde cellen te implanteren, die stoffen aanmaken die de ziekte positief kunnen beïnvloeden (bv. NGF).

Overig

Acetyl-L-carnitine is een membraanstabilisator. In één studie werd aangetoond dat patiënten minder snel achteruit gingen met acetyl-L-carnitine dan met placebo. Een andere studie liet echter geen verbetering ten opzichte van placebo zien. Op dit moment worden er nog studies gedaan bij patiënten die op jonge leeftijd Alzheimer hebben gekregen, aangezien er aanwijzingen zijn dat het in deze subpopulatie mogelijk wel werkzaam is (Terry et al., 1999).

Er zijn nog enkele andere middelen in onderzoek met zeer diverse werkingsmechanismen die hier vermeld kunnen worden: CEP-1347/KT-7515: een signaal transductie modulator; DMP543: een neurotransmitter release enhancer; nicergoline: verhoging van cerebraal metabolisme; SR 57746: een antineurodegeneratief middel; HU-211 en SR 141716: cannaboïden receptorantagonisten (Jonker, 1997). Van deze stoffen is nog weinig bekend en zijn in zeer wisselend stadium van ontwikkeling (van pre-klinisch tot fase 3). Het is nog onduidelijk of deze stoffen enige relevantie zullen hebben voor de behandeling of preventie van de ziekte van Alzheimer.

5.1.5 Beschouwing

De huidige mogelijkheden om dementie, met name als gevolg van de ziekte van Alzheimer, te behandelen zijn vooralsnog weinig succesvol. Van de cholinesteraseremmers, zoals rivastigmine, mag hooguit verwacht worden dat bij een klein deel van de patiënten de ziekteverschijnselen kunnen worden verminderd of gestabiliseerd. Van deze middelen wordt niet verwacht dat zij het beloop van het ziekteproces beïnvloeden. De ernst van de ziekte kan van belang zijn, aangezien de grootste effecten in de matig ernstige vorm worden behaald, terwijl weinig effect wordt gevonden in de milde vorm. Desalniettemin zullen er geen revolutionaire verbeteringen optreden met stoffen (ook de nieuwe) die alleen effect hebben op het cholinerge systeem.

Van alle toekomstige geneesmiddelen die beschreven zijn, is het zeer lastig om te voorspellen welke wel en welke uiteindelijk niet werkzaam zullen zijn. De epidemiologische gegevens van HRT- en NSAID-gebruik zijn bemoedigend en deze middelen hebben vanuit de huidige kennis de grootste kans om in de nabije toekomst (5-10 jaar) bruikbaar te blijken. Het moet echter niet vergeten worden dat ook deze middelen bijwerkingen geven. De antioxidanten en neurotrope factoren zijn nog ver weg van de dagelijkse kliniek. Beide groepen stoffen worden ook voor andere indicaties getest en zijn tot nu toe weinig succesvol gebleken. Op dit moment wordt er veel geïnvesteerd in onderzoek naar middelen waarmee het β-amyloïd metabolisme kan worden beïnvloed. Dergelijke stoffen die ontwikkeld worden op basis van de nieuw verworven moleculaire kennis, zullen echter zeker komen. Maar dit kan nog wel meer dan 20 jaar duren. Datzelfde geldt ook voor genetische manipulatie: er bestaat de theoretische mogelijkheid om dit te implementeren in de dagelijkse klinische praktijk, maar dan wel pas in de verre toekomst.

De onderzoeken die op dit moment gaande zijn met oestrogenen en ontstekingsremmers zijn gericht op het afremmen van ziekteprogressie in een relatief vroeg stadium van de klinische manifestaties van de ziekte. Deze vroege klinische stadia zijn echter zeer waarschijnlijk uitingen van een pathogenetisch proces dat enkele decennia lang gaande is. Klinisch manifeste symptomen doen zich pas voor als er uitgebreide neuronale schade is opgetreden. In het epidemiologisch onderzoek dat geïnspireerd heeft tot trials met ontstekingsremmers en oestrogenen was steeds sprake van een verminderd risico op de ziekte. Het feit dat genoemde interventies misschien niet succesvol zijn in klinische populaties, betekent niet dat de betreffende maatregelen ook ongeschikt zijn als middel voor primaire preventie. Op grond van deze overwegingen ligt het voor de hand dat er

een verschuiving zal plaats vinden van klinische populaties naar populaties met slechts minimale symptomen, of in het geheel geen symptomen, maar wel een verhoogd risico. Hierdoor zullen zich problemen voordoen die onlosmakelijk verbonden zijn met primaire preventie, zoals grotere populaties, kosten, medicalisering, stigmatisering en een delicate verhouding tussen risicoreductie en kans op bijwerkingen, die anders is dan in klinische populaties.

Op korte termijn zijn er geen spectaculaire doorbraken in de behandeling van dementie te verwachten. De farmaceutische industrieën richten zich vooralsnog op de cholinesterase-remmers. Het enthousiasme van de afdelingen Central Nervous System van de verschillende farmaceutische industrieën voor dementie lijkt af te nemen. Wellicht komt dit door de teleurstellende resultaten. Onderzoek bij andere vormen van dementie is voorlopig nog zeer beperkt. Bij vasculaire dementie zou mogelijk preventie van herseninfarcten (o.a. via antihypertensiva) een vruchtbare richting van onderzoek kunnen zijn.

5.2 Toekomstige farmacotherapie bij dementie: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht (voor de korte tot middellange termijn).

De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van dementie kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor dementie zijn met name de extramurale farmaceutische hulp, de (poliklinische) ziekenhuiszorg en de verpleeghuiszorg van belang, reden waarom alleen aan deze zorgsectoren aandacht wordt besteed.

De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast het toekomstig geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de zorg. Hierbij gaat het onder meer om trends in de risicofactoren voor dementie. Dergelijke aspecten vallen buiten het kader van dit onderzoek, maar sommige komen elders in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 1997 aan de orde, zoals trends in het opleidingsniveau van de bevolking (Ruwaard & Kramers, 1997). Ook de consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op de mantelzorg, worden niet meegenomen.

5.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Huisartsenregistraties zijn niet geschikt voor het bepalen van de prevalentie

Tabel 5.1: Prevalentie van dementie in de periode 1990-1993 per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van 1994 (Bron: Maas et al., 1997, gebaseerd op ERGO-onderzoek).

	55-64	65-74	75+	totaal 55+
mannen	3,34	13,58	130,54	31,01
vrouwen	4,88	15,10	180,95	59,33

van dementie. Daarom is gebruik gemaakt van een bevolkingsonderzoek, namelijk het Rotterdamse ERGO-onderzoek (zie *tabel 5.1*). De prevalentie stijgt exponentieel met de leeftijd, waarbij het aandeel van de ziekte van Alzheimer toeneemt (De Rijk, 1997).

Op basis van de prevalentiecijfers uit het ERGO-onderzoek en de bevolkingsgegevens per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) kan worden geschat dat 178.000 personen van 55 jaar en ouder aan dementie lijden (ruim 52.000 mannen en 125.000 vrouwen). Deze aantallen hebben betrekking op zelfstandig wonende ouderen en ouderen die in een verzorgingshuis wonen. Hierbij dienen nog te worden opgeteld de bijna 30.000 ernstig demente patiënten die zijn opgenomen in een verpleeghuis. In totaal zouden er in Nederland dan ruim 200.000 patiënten met dementie zijn. In het ERGO-onderzoek werden echter ook gevallen van 'mogelijke ziekte van Alzheimer' meegeteld. Prevalentiecijfers uit de Leiden 85-plus studie komen lager uit voor de leeftijdsgroep 85 jaar en ouder (180 per 1.000 mannen en 254 per 1.000 vrouwen tegenover 316 per 1.000 mannen en 356 per 1.000 vrouwen in het ERGO-onderzoek). In het Leidse onderzoek werden de personen met 'questionable' dementie niet meegeteld. Omdat het Leidse onderzoek zich beperkt tot 85-plussers kan hiervan geen gebruik worden gemaakt voor schattingen van de totale prevalentie van dementie (De Rijk, 1997).

De incidentie van dementie in het ERGO-onderzoek bedroeg 5,3 per 1.000 mannen en 10,1 per 1.000 vrouwen van 55 jaar en ouder. Omgerekend naar de gehele bevolking komt dat neer op circa 8.000 mannen en 20.000 vrouwen per jaar. Onder personen met een laag opleidingsniveau is de prevalentie duidelijk hoger dan onder personen met een hoog opleidingsniveau.

De kosten van zorg voor dementie-patiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor dementie geschat op 3,3 miljard gulden. Dit komt overeen met 5,6% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. *Tabel 5.2* geeft de verdeling van de kosten naar geslacht en zorgsector.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Tabel 5.2: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met dementie in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Ziekenhuizen	13,8	22,1	35,9
Huisartsenzorg	1,3	1,7	3,0
Kruiswerk	10,1	25,3	35,4
Extramurale farmaceutische hulp[a]	1,0	1,7	2,7
Intra- en semimurale GGZ	16,0	26,0	42,0
Extramurale GGZ	7,5	21,9	29,3
Verzorgingshuizen	181,3	803,2	984,5
Verpleeghuizen	478,7	1.696,8	2.175,5
Ambulancevervoer	0,2	0,3	0,5
Totaal	*709,9*	*2.599,0*	*3.308,9*

a) In 1994 was rivastigmine nog niet op de markt. De kosten hebben betrekking op geneesmiddelen voor de behandeling van de aan dementie gerelateerde stoornissen zoals depressie, delier en slaapstoornissen (antidepressiva, antipsychotica en benzodiazepinen).

5.2.2 Gevolgen voor de preventie en behandeling van dementie

Preventie

De geraadpleegde experts verwachten dat de pogingen tot interventie zich meer en meer zullen gaan richten op ingrijpen in een steeds vroeger stadium van het ziekteproces, wellicht zelfs primaire preventie bij personen met risicofactoren (positieve familie-anamnese in combinatie met ApoE-4 genotype). Er zijn studies gestart met donezepil bij patiënten met milde cognitieve stoornissen (die nog niet voldoen aan de criteria voor de ziekte van Alzheimer), waarbij wordt onderzocht of het ontstaan van de ziekte van Alzheimer kan worden vertraagd.

Dergelijke studies zijn ook gestart met ontstekingsremmers (COX-2 remmer, indomethacine) en met oestrogenen. Over het effect van oestrogeen-vervangende therapie (HRT) op het ontstaan van dementie zal binnenkort duidelijkheid komen dankzij de grote osteoporosestudies, waarin ook de resultaten op cognitieve testen worden onderzocht. Mochten deze studies positieve resultaten opleveren, dan kunnen de implicaties in termen van het aantal te behandelen personen op middellange termijn groot zijn.

Zowel voor de ziekte van Alzheimer als vasculaire dementie is bloeddrukverhoging mede een predisponerende factor gebleken. Het verband tussen dementie en hypertensie wordt versluierd door een interval van 12-15 jaar tussen het begin van evidente bloeddrukstijging en de klinische manifestatie van dementie. Een verdere complicerende factor is dat het intreden van dementie vergezeld kan gaan van secundaire bloeddrukdaling. Vroegtijdige behandeling met bloeddrukverlagende middelen (met name nitrendipine) lijkt preventief te kunnen werken, al dient dit nog nader te worden geverifieerd aan de hand van goed gecontroleerd onderzoek (Birkenhäger et al., 2000).

Symptomatische behandeling

In het kader van het landelijk behandelprotocol is onlangs geïnventariseerd hoeveel patiënten in feite behandeld worden met rivastigmine. Het aantal blijkt laag te zijn, circa 2.000, dankzij de terughoudende opstelling van de beroepsgroepen. Circa 60% stopt binnen een paar maanden vanwege de bijwerkingen (tegenover 30% in de trials). Het is duidelijk dat bij de cholinesteraseremmers niet alleen de werkzaamheid, maar ook de verhouding tussen werkzaamheid en bijwerkingen van doorslaggevend belang is. Op het moment dat er nieuwe (klassen van) middelen komen, zal rivastigmine naar verwachting snel verdwijnen. Op korte termijn is dit mogelijk al het geval door het beschikbaar komen van galantamine, dat in Zweden reeds is geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde trial met galantamine liet na 6 maanden een significante verbetering zien op cognitieve, functionele en gedragssymptomen vergeleken met placebo bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer. De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen was laag (6 tot 10%) en in het algemeen waren deze mild (Tariot et al., 2000). Een tweede studie met galantamine liet na 6 maanden eveneens verbetering zien ten opzichte van placebo op de cognitieve schalen en na 12 maanden gebruik stabilisatie van de cognitieve functies en het dagelijks functioneren (Raskind et al., 2000). Afgewacht zal moeten worden of de effecten van galantamine in de praktijk positiever zijn dan die van rivastigmine.

Tijdens de expert meeting werd de verwachting uitgesproken dat er een uitbreiding van de indicatie zal plaatsvinden voor cholinesteraseremmers naar zowel minder ernstige als ernstiger stadia van dementie (maar ook naar gedragsstoornissen die niet het gevolg zijn van de ziekte van Alzheimer).

Geconcludeerd kan worden dat er op dit moment eigenlijk nog niet gesproken kan worden van de ‘behandeling’ van de ziekte van Alzheimer. De werkzaamheid van de cholinesteraseremmers is zeer beperkt en het valt thans niet te verwachten dat er op korte termijn nieuwe klassen van middelen op de markt zullen komen, waarvan de werkzaamheid duidelijk groter zal zijn (en die tevens weinig/milde bijwerkingen zullen hebben). Het aantal behandelde patiënten met cholinesteraseremmers zal naar verwachting op korte termijn niet erg toenemen en het effect op de gezondheidstoestand van dementiepatiënten zal minimaal zijn.

Indien blijkt dat de toepassing van ontstekingsremmers, HRT en SERM’s het ontstaan van dementie gunstig kan beïnvloeden, kan dit op middellange en lange termijn niet alleen belangrijke consequenties hebben voor het aantal dementiepatiënten, maar ook voor de leeftijd waarop dementie zich begint te ontwikkelen.

5.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische hulp

Zoals gesteld is het aantal patiënten dat behandeld wordt/is met rivastigmine tot op heden beperkt tot 2.000. Het College voor zorgverzekeringen (toen nog Ziekenfondsraad) heeft berekend dat ongeveer 25.000 patiënten in principe voor behandeling met

rivastigmine in aanmerking komen (lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer). Na een jaar zijn hiervan naar schatting nog circa 9.000 patiënten over en na 2 jaar nog circa 2.000 patiënten (door uitval wegens bijwerkingen of onvoldoende effect). De gemiddelde kosten voor de behandeling per patiënt bedragen fl. 2.700,- per jaar (materiaal- plus afleverkosten). Daarmee komen de kosten in het jaar van introductie op circa 40 miljoen gulden. Op basis van berekeningen van het aantal patiënten dat het middel ook daadwerkelijk blijft gebruiken en de nieuwe instroom, komt de schatting op een structurele jaarlijkse kostenpost van 20 miljoen (ZFR, 1998). Gezien het feitelijke aantal patiënten dat behandeld is met rivastigmine (ca. 2.000) zijn deze kosten in werkelijkheid lager uitgevallen.

Mogelijk zullen de kosten van cholinesteraseremmers hoger uitvallen na registratie van galantamine (afhankelijk van de prijs, de uitbreiding van de indicatie en het aantal behandelde personen).

Indien ontstekingsremmers inderdaad enig preventief effect zullen hebben, dan dient niet alleen met de kosten van deze middelen zelf rekening te worden gehouden, maar ook met de additionele kosten van maagbeschermende middelen (al zal dit bij gebruik van COX-2 remmers weer minder het geval zijn; zie ook *hoofdstuk 15 in deel A*). Tenslotte zullen de kosten aanzienlijk stijgen indien wordt aangetoond dat HRT en SERM's effect hebben op de ontwikkeling van cognitieve stoornissen tot de ziekte van Alzheimer.

Indien op grote schaal wordt overgegaan tot het voorschrijven van antihypertensiva ter voorkoming van dementie leidt dat eveneens tot een kostenstijging. Een deel van de in aanmerking komende personen gebruikt echter al antihypertensiva vanwege het risico op hart- en vaatzieken.

Door deze nieuwe toepassingen van bestaande middelen kunnen weliswaar de kosten van extramurale farmaceutische hulp op middellange termijn belangrijk toenemen, maar de kostenafname door een daling van de ziektelast bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie is mogelijk veel groter. Dit zal afhangen van de vraag hoeveel personen behandeld moeten worden met deze middelen om één geval van dementie te voorkomen.

Ziekenhuiszorg

Door het gebruik van cholinesteraseremmers (en mogelijk in de toekomst meer klassen van geneesmiddelen) neemt het volume aan ziekenhuiszorg toe. Niet alleen stijgt het aantal diagnostische verrichtingen, maar ook dient het gebruik van rivastigmine intensief gemonitord te worden door de specialist (ZFR, 1998). Het aantal specialistische centra ('geheugenpoli's') neemt snel toe; bijna ieder ziekenhuis heeft thans een geheugenpoli.

Indien ontstekingsremmers, HRT of SERM's ter preventie van de ziekte van Alzheimer hun intrede doen, betekent dit een toename van het aantal patiënten dat bij de 'geheugenpoli's' in behandeling is. Mogelijk dat dan ook voor de huisarts een belangrijke rol is weggelegd in het opsporen van personen met een hoog risico en de behandeling met deze middelen. Dat zal een extra druk op de huisartsenzorg met zich brengen.

Verpleeghuiszorg

Tijdens de expert meeting werd gesteld dat de komst van de cholinesteraseremmers het aantal verpleeghuisopnamen voor dementie niet beduidend zal verminderen of uitstellen (maximaal in de orde van grootte van drie maanden). Verpleeghuisopname is niet alleen afhankelijk van de ernst van de dementie, maar ook van een aantal andere factoren, zoals de aanwezigheid en belastbaarheid van een partner, een sociaal netwerk en de aanwezigheid van thuiszorg.

Geconcludeerd kan worden dat geneesmiddelen voor dementie op korte termijn geen uitzicht bieden op kostenbesparing in andere zorgsectoren. Integendeel: niet alleen zullen de kosten van geneesmiddelen stijgen, maar ook zullen er meer ziekenhuiskosten worden gegenereerd, terwijl de behoefte aan verpleeghuisplaatsen niet zal afnemen.

Indien bestaande middelen (HRT, COX-2 remmers, antihypertensiva) succesvol blijken voor de preventie van dementie, zullen op middellang termijn de kosten van extramurale farmaceutische hulp aanzienlijk stijgen, maar de kostenafname door de daling van de ziektelast is mogelijk veel groter. Dit zal afhangen van de vraag hoeveel personen behandeld moeten worden om één geval van dementie te voorkomen.

Literatuur

Aisen PS. Inflammation and Alzheimer disease: mechanisms and therapeutic strategies. Gerontology 1997; 43: 143-149.

Andersen K, Launer LJ, Ott A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimers disease? The Rotterdam Study. Neurology 1995; 45: 1441-1445.

Behl C, Skutella T, Lezoualch T. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. Mol Pharmacol 1997; 51: 535-541.

Birkenhäger WH, Leeuw PW de, Staessen JA, Wang JG, Forette F, Seux ML. Cognitief functieverlies en dementie bij bloeddrukverhoging; het effect van bloeddrukverlagende medicatie. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 1469-1474.

Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int Geriatr Psychopharmacol 1998; 1: 55-65.

De Leo ME, Borrello S, Passantino M, Palazzotti B, Mordente A, Daniele A, et al. Oxidative stress and overexpression of manganese superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1998; 250: 173-176.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV. American Psychiatric Association, Washington, DC 1994.

European Public Assessment Report van Rivastigmine van de CPMP (1998). http://www2.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/024398en.pdf.

Farlow MR, Evans RM. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. Neurology 1998; 51(Suppl 1): S36-S44.

Flicker LF. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. BMJ 1999; 318: 615-616.

Freedman M, Rewilak D, Xerri T. L-deprenyl in Alzheimer's disease; cognitive and behavioral effects. Neurology 1998; 50: 660-668.

Heyman A, Schmechel D, Wilkinson W. Failure of long-term high dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. J Neural Transm 1987; 24 (suppl 24): 279-286.

Jonker C. Dementie: een visie op recente ontwikkelingen. Tijdschr Gerontol Geriatr 1997; 28: 163-171.

Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Anti-inflammatory properties of estrogen: 1. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. Cell Immunol 1992; 142: 67-78.

Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry/VI. Williams & Wilkens, 1995.

Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. JAMA 1994; 217: 985-991.

Li X, De Sarno P, Song L, et al. Peroxynitrite modulates tyrosine phosphorylation and phosphoinositide signalling in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: attenuated effects in human 131N1 astrocytoma cells. Biochem J 1998; 331(Pt 2): 599-606.

Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P. A double-blind, placebo controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48: 736-742.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Marcussen J, Rother M, Kittner B, Rossner M, Smith RJ, Babic T, et al. European propentofylline study group. A 12 month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 1: 36-43.

Meyer JS, Judd BW, Tawakina T, Rogers RL, Mortel KF. Improved cognition after control of risk factors for multi infarct dementia. JAMA 1986; 256: 2203-2209.

Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, Mas J, Bieber F, Ruzicka B, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral and global function in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50: 1222-1230.

Mulnard RA, et al. Estrogen Replacement Therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 1007-1015.

Netland EE, Newton JL, Majocha RE. Indomethacine reverses the microglial response to amyloid beta-protein. Neurobiol Aging 1998; 19: 201-204.

Perry E, Walker M, Grace J. Acetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of conciousness? Tends Neuroscience 1999; 22: 273-280.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology 2000; 54: 2261-2268.

Raymond DA, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology-6th ed. The McGraw-Hill Companies, 1997.

Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR. Clinical trial of indomethacine in Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 1609-1611.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24week, double-blind placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology 1998; 50: 136-145.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984; 141: 1356-1364.

Rösler M, Anand R, Cican-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stähelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 1999; 318: 633-638.

Rother M, Erkinjuntti T, Roessner M. Propentofylline in the treatment of Alzheimer disease and vascular dementia: a review of phase III trials. Dement Gertr Cogn Disord 1998; 1: 36-43.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Rijk C de. Dementie. In: Maas IAM et al. (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 283-292.

Schenk D, et al. Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PBAPP mouse. Nature 1999; 400: 173-177.

Scrip 1998a; 2346: 17.

Scrip 1998b; 2365: 14.

Scrip 1998c; 2374: 19.

Scrip 1998d; 2396: 20.

Scrip 1999; 2436: 21.

Scrip 1999; 2454: 21.

Scrip 2000; 2519: 25.

SPC (Summary of Product Characteristics) van de UK van donepezil 1998.

Simpkins JW, Green PS, Gridley KE. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. Am J Med 1997; 103: 19S-25.

Storosum JG, Gool WA van, Elferink AJA, Zwieten BJ van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer. Tijdschr Psychiatrie 1999; 41: 519-527.

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 2000; 54: 2269-2276.

Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (eds.). Alzheimer disease. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilknis, 1999.

Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science 1999; 286: 735-741.

Verhey FR, Heeren TJ, Scheltens P, Gool WA van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. Ned Tijdschr Geneeskunde 1998; 38: 2091-2095.

Xu H, Gouras GK, Greenfield JP. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. Nat Med 1998; 4: 447-451.

Yaffe K, Sawaya G, Leiderbirg I. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. JAMA 1998; 279; 688-695.

ZFR (Ziekenfondsraad). Rapport Beoordeling geneesmiddelen bij de ziekte van Alzheimer; rivastigmine (Exelon®). Advies nr. 801. Amstelveen: ZFR, 1998.

Onafhankelijke en up-to-date website over de ziekte van Alzheimer: http://www.alzforum.org

6 SCHIZOFRENIE

Samenvatting

Schizofrenie is een chronische psychiatrische stoornis, die gekenmerkt wordt door een karakteristieke verstoring van de waarneming, het denken, het voelen, en van het op de buitenwereld en anderen betrokken zijn. Het is een van de meest invaliderende aandoeningen binnen de psychiatrie. Schizofrenie ontstaat in de meeste gevallen rond de overgang van puberteit naar vroege volwassenheid. Is de diagnose eenmaal gesteld dan is levenslange medicamenteuze behandeling meestal aangewezen met als doel symptoomreductie en preventie van terugval/recidief.

De medicamenteuze behandeling bestaat uit het geven van 'klassieke' antipsychotica of de meer recente 'atypische' antipsychotica. Er wordt een onderscheid gemaakt in de behandeling van de acute fase en de onderhoudsfase. In de acute fase is de dosis in het algemeen hoger dan in de onderhoudsfase.

Werkzaamheid op negatieve symptomen (terugtrekgedrag, apathie en vervlakking van het gevoelsleven) is vooralsnog niet eenduidig aangetoond bij een van de geregistreerde middelen. Ook de werkzaamheid bij depressie of op cognitieve symptomen (ontregelde spraak en ontregeld gedrag) is niet goed onderzocht.

Voor de komende 10 jaar worden er drie ontwikkelingen voorzien:

- Er zullen meer nieuwe 'atypische' antipsychotica worden geregistreerd.
- Voorts behoort het tot de mogelijkheden dat speciale claims voor bestaande geneesmiddelen hard worden gemaakt (b.v. werkzaamheid op negatieve symptomen, depressieve symptomen en cognitieve symptomen, en preventie van suïcide).
- Er wordt getracht de 'atypische' antipsychotica in depotvorm te ontwikkelen, hetgeen de therapietrouw ten goede zou kunnen komen.

Op de langere termijn (10-20 jaar) kan het onderzoek naar de genetische afwijkingen en de neuronale en moleculaire oorzaken van schizofrenie mogelijk aangrijpingspunten opleveren, maar de gevolgen hiervan voor de behandeling van schizofrenie zijn nog niet in te schatten.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand van schizofrenie-patiënten zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal schizofrenie-patiënten per 1-1-2000 is geraamd op 27.700. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 22% licht, 35% matig, 33% ernstig en 10% zeer ernstig. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een wegingsfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op 18.200. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor schizofrenie-patiënten in 2020 zijn opgelopen tot 19.800 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de verschillende nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over ernststadia en de wegingsfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Hierdoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 17.700 tot 19.500 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). De nieuwe geneesmiddelen kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling derhalve gedeeltelijk of meer dan teniet doen. Dit effect wordt hoofdzakelijk bereikt door toepassing van nieuwe atypische antipsychotica.

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht. De nieuwe middelen die de komende jaren beschikbaar zullen komen voor de behandeling van schizofrenie zullen in veel gevallen de bestaande therapieën gaan vervangen, waardoor het volume aan farmaceutische zorg per patiënt slechts licht zal toenemen. Het betreft echter naar verwachting vaak middelen die duurder zijn dan de thans gebruikte middelen, waardoor er wel een duidelijke toename in de kosten van de farmaceutische zorg per patiënt plaats zal gaan vinden. Deze toename zal echter (deels) gecompenseerd kunnen worden door een afname aan benodigde zorg in andere sectoren, zoals een afname van de huisartsenzorg en geestelijke gezondheidszorg als gevolg van verminderde bijwerkingen en de verhoogde therapietrouw. Aangezien een belangrijke motor achter deze verschuivingen de ontwikkeling van atypische antipsychotica is en een aantal van deze middelen al enkele jaren beschikbaar is, heeft een deel van deze verschuivingen reeds plaats gevonden.

6.1 Farmacotherapie bij schizofrenie: huidige situatie en toekomstverwachtingen

J.G. Storosum, B.J. van Zwieten

6.1.1 Inleiding

Schizofrenie is een ernstige psychische aandoening, die gekenmerkt wordt door een karakteristieke verstoring van de waarneming, het denken, het voelen, en van het op de buitenwereld en anderen betrokken zijn. Het is een van de meest invaliderende aandoeningen binnen de psychiatrie. Schizofrenie ontstaat in de meeste gevallen rond de overgang van puberteit naar vroege volwassenheid. Schizofrenie is te omschrijven als een groep psychosen met de volgende kenmerken: het optreden van positieve symptomen zoals (bizarre) wanen, (gehoors-)hallucinaties, ontregelde spraak en ontregeld gedrag, en/of het optreden van negatieve symptomen zoals terugtrekgedrag, apathie en vervlakking van het gevoelsleven. Daarnaast wordt vaak verminderd functioneren gezien op terreinen als werk, sociale relaties en zelfverzorging ten opzichte van de periode voordat de stoornissen begonnen. De diagnose schizofrenie wordt pas definitief als de tekenen van de stoornis tenminste zes maanden duren en als er kan worden aangetoond dat een organische factor niet ten grondslag ligt aan het ontstaan van de stoornis (Bijl, 1997).

In de plaats van de bovengenoemde tweedeling in positieve en negatieve symptomen hebben sommige onderzoekers voorgesteld een drietal dimensies te onderscheiden. Hierbij worden de positieve symptomen verdeeld in psychotische verschijnselen (hallucinaties, wanen) en cognitieve desorganisatie (Gezondheidsraad, 1999).

Over de oorzaak van schizofrenie zijn vele theorieën opgesteld en weer verworpen. Erfelijkheidsonderzoek wijst op de familiaire overdraagbaarheid van de ziekte en daarmee op de rol van genetische factoren. Niet zozeer de ziekte wordt overgedragen, maar de predispositie/aanleg om schizofrenie te krijgen. Deze kwetsbaarheid om de ziekte te ontwikkelen wordt beschreven in het ‘drempel model’ (McGuffin et al., 1995). Hierin wordt aangenomen dat de aanleg voor de ziekte normaal verdeeld is over de populatie. Alleen bij personen die een extra risico hebben door bovendien bepaalde genen te hebben en bepaalde levensomstandigheden te ondergaan, overschrijdt het risico de ‘drempelwaarde’ en ontwikkelt zich de ziekte. Aangezien schizofrenie niet gelokaliseerd is in slechts één chromosoom en door het complexe overervingpatroon is het nog niet gelukt om de diverse genen (en regio’s) te lokaliseren. De levensomstandigheden die mogelijk een rol zouden kunnen spelen zijn: complicaties rond de zwangerschap en geboorte (waaronder ondervoeding tijdens de zwangerschap of infecties), bepaalde gedrags- en persoonlijkheidskenmerken, psychosociale risicofactoren (zoals ingrijpende levensgebeurtenissen) en culturele verschillen (Wiersma & De Jong, 1999).

Door de nieuwe technologieën (CT, MRI, MRS en PETscan) is het mogelijk geworden om onderzoek te doen bij levende personen. Onderzoek laat zien dat er zowel neuroanatomische als functionele afwijkingen zijn bij schizofrene patiënten. De meeste studies wijzen op afwijkingen in het limbische systeem, de frontale cortex en de basale ganglia. Studies laten zien dat er in de hersenen van patiënten een verwijding is van het

ventrikelsysteem (de hersenkamers) en een verkleining van de thalamus en verschillende andere hersengebieden zoals de hippocampus en het cerebellum (de kleine hersenen). Gevonden functionele afwijkingen zijn zowel een toegenomen als een verminderde doorbloeding van de hersenen, een verlaagd glucoseverbruik en veranderingen in dopaminerge receptoren. Ook is er een lichte vermindering in elektrische activiteit in de frontale hersenen beschreven. Aangezien de meeste onderzoeken gedaan zijn op patiënten die al langer ziek waren en ook al geneesmiddelen hadden gebruikt, blijft de vraag staan of deze veranderingen de oorzaak danwel het gevolg zijn van schizofrenie of de geneesmiddelen. De beschreven verschillen zijn echter zo gering dat deze niet bruikbaar zijn voor diagnostiek (Gezondheidsraad, 1999; Schultz & Andreasen, 1999).

Hiernaast is ook uitvoerig onderzoek verricht naar mogelijke biochemische afwijkingen bij patiënten met schizofrenie. Dopamine is veelvuldig onderzocht omdat de verstoorde regulatie hiervan sterk in verband is gebracht met schizofrenie en de meeste antipsychotica antagonisten zijn van de dopamine (D_2) receptoren. De meest simpele formulering van de 'dopamine hypothese' is dat schizofrenie wordt veroorzaakt door een overmaat aan dopaminerge werking. Het is nog niet duidelijk waardoor deze overactiviteit wordt veroorzaakt. Een teveel aan dopamine, een teveel aan dopamine receptoren, een verhoogde gevoeligheid van dopamine receptoren, maar ook een combinatie hiervan kan de oorzaak zijn van de overactiviteit. Tegenwoordig worden ook serotonine, noradrenaline en aminozuren (GABA=γ-aminoboterzuur en glutamaat) als mogelijke betrokken neurotransmitters gezien en hun rol wordt in toenemende mate onderzocht.

De ziekte schizofrenie heeft vaak een chronisch karakter. Uit een internationale studie met een follow-up periode van 15 jaar bleek dat ruim tweederde van de gevallen een chronisch beloop had en dat tussen de 4 en 10% van de patiënten suïcide pleegde (bij de Nederlandse patiënten 7%). Dat gebeurde meestal in de eerste jaren na het begin van de stoornis. In de laatste twee jaren van de onderzoeksperiode had gemiddeld een op de drie patiënten continu psychotische symptomen. Veel patiënten gebruikten antipsychotische medicatie. Bij de Nederlandse deelnemers aan dit onderzoek werd bij een kwart van de patiënten een volledig herstel bereikt. De overige patiënten behielden symptomen, uiteenlopend van een continue psychose tot een meer of minder ernstig negatief syndroom (Wiersma & De Jong, 1999).

De behandeling van schizofrenie bestaat veelal uit een combinatie van medicamenteuze behandeling met antipsychotica en psychosociale ondersteuning van de patiënt en diens sociale omgeving. Antipsychotica zijn verbindingen die psychotische verschijnselen (wanen, hallucinaties) kunnen verminderen of doen verdwijnen. Bij de behandeling van schizofrenie dient onderscheid te worden gemaakt in de acute fase (symptoom reductie) en de onderhoudsfase (voorkomen van terugval en preventie van een nieuwe episode). In de acute fase is het in het algemeen noodzakelijk hogere doseringen antipsychotische middelen te gebruiken dan bij de onderhoudsbehandeling. De medicamenteuze onderhoudsbehandeling van schizofrenie is langdurig, afhankelijk van de frequentie van recidieven (2 jaar na de eerste psychose tot minimaal 10 jaar bij meer dan twee psychosen).

6.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Het huidige geneesmiddelenaanbod kan onderverdeeld worden in de klassieke antipsychotica, de zogenaamde 'atypische' antipsychotica en clozapine, dat een speciale status heeft. De klassieke antipsychotica blokkeren voornamelijk de dopaminereceptoren, terwijl de atypische antipsychotica naast de dopaminereceptoren ook andere neurotransmitter receptoren (zoals serotonine, α-adrenerge, histaminerge en cholinerge receptoren) beïnvloeden.

Klassieke antipsychotica

Alle klassieke antipsychotica hebben als gemeenschappelijke indicatie: psychosen, manie en de symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust. Onder de noemer psychose valt ook schizofrenie. Tot de klassieke antipsychotica behoren de thioxanthenen (bijvoorbeeld zuclopentixol), de fenothiazinen (bijvoorbeeld thioridazine), de butyrofenonen (bijvoorbeeld haloperidol) en de difenylbutylaminen (bijvoorbeeld pimozide) en enkele verbindingen die niet onder deze groepen vallen (ZFR, 1999). Van Kammen en Marder melden dat 50 tot 75% van de patiënten een matige tot uitmuntende respons hebben op klassieke antipsychotica en dat 90% procent enige respons vertoont (Van Kammen & Marder, 1995). Dit heeft sinds 1950 geleid tot een verandering in de behandeling van schizofrenie en tot een deïnstitutionalisering. De klassieke antipsychotica hebben allen ongeveer dezelfde werkzaamheid die farmacodynamisch is gebaseerd op een blokkade van D_1 en/of D_2 dopaminereceptoren. Naast orale, intramusculaire en intraveneuze vormen zijn deze middelen in depotvorm te verkrijgen. De depotvorm is bijzonder belangrijk bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie daar een groot deel van de schizofrene patiëntenpopulatie geen ziektebesef heeft en de therapietrouw gering is. De klassieke antispsychotica onderscheiden zich hierin van de atypische antipschotica en clozapine die (vooralsnog) niet in depotvorm toe te dienen zijn.

Klassieke antipsychotica verschillen voornamelijk van elkaar in hun bijwerkingprofiel, niet in de klinische werkzaamheid. Daar de klassiek antipsychotica dopamine blokkers zijn, induceren ze extrapiramidale symptomen (EPS). Deze bijwerkingen kunnen apart, na elkaar of tegelijkertijd voorkomen. Naast de dopamine blokkade zijn de antipsychotica in meer of mindere mate anti-adrenerge, antihistaminerge, anti-cholinerge en/of anti-noradrenerge middelen wat voor een gedeelte het bijwerkingprofiel bepaalt (zie *tekstblok 6.1* voor een toelichting).

Lange tijd is er een controverse geweest wat betreft de werkzame dosering van de klassieke antipsychotica. In Amerika werd veel hoger gedoseerd dan in Europa. Deze controverse lijkt beslecht in het voordeel van de lagere doseringen. Lagere doseringen zijn even werkzaam als hogere doseringen, terwijl de bijwerkingen minder zijn (De Haan, 1999). Onderhoudsdoseringen kunnen veelal lager zijn dan de doseringen in de acute fase.

Tekstblok 6.1: Extrapyramidale symptomen (EPS) en overige bijwerkingen van de klassieke antipsychotica.

Acute dystonie: tonische contracties van spiergroepen vooral in hoofd en nek en vaak asymmetrisch, resulterend in scheefstand van het hoofd, dysarthrie (= uitspraakstoornis), slikmoeilijkheden, kaakklem en dwangstand van de ogen.
Parkinsonsime: hypokinesie (= bewegingsarmoede), rigiditeit (= stijfheid), tremor (= onwillekeurige ritmsiche bewegingen), verminderde mimiek, verminderde armzwaai, gebogen schouders, schuifelende gang, tandradfenomeen, monotone spraak, speekselvloed.
Rabbit-syndroom: tremor van de mond, die lijkt op de kauwbeweging van een konijn.
Acathesie: subjectief onrustgevoel leidend tot wiebelen en wippen van bijvoorbeeld een voet, onderbeen, hand of bovenlichaam.
Tardieve dyskinesie: bewegingsstoornissen die door langdurig gebruik van antipsychotica optreden (wormachtige bewegingen van de tong, smakbewegingen, kauw- of maalbewegingen van de kaken, uitstulpen van de tong in de wang of uitsteken van de tong).
Anti-adrenerg: orthostatische hypotensie, ejaculatiestoornis.
Antihistaminerg: sedatie.
Anti-cholinerg: droge mond, wazig zien, sufheid, duizeligheid, mictiestoornis, glaucoom, erectiestoornis, psychose.

'Atypische' antipsychotica

Na een lange periode waarin geen nieuwe ontwikkelingen te melden waren op het gebied van geneesmiddelen tegen schizofrenie zijn er sinds 1992 vier nieuwe anti-schizofrenie middelen geregistreerd; de zogenaamde 'atypische' antipsychotica (risperdon, olanzapine, sertindol en quetiapine). Het antipsychotische effect van deze vier middelen en het hierna besproken middel clozapine zou kunnen worden verklaard door de gecombineerde dopamine (D_2) en serotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT_2]) blokkade.

- Risperidon
Risperidon is werkzaam gebleken (in vergelijking met placebo) in studies bij chronisch gehospitaliseerde patiënten die gedeeltelijk therapieresistent waren (Mattes, 1997). Het is maar de vraag of de werkzaamheid bij deze groep patiënten geëxtrapoleerd kan worden naar andere groepen patiënten zoals ambulante patiënten die acuut psychotisch zijn. Verder zijn er geen gecontroleerde lange termijn studies verricht, hetgeen betekent dat het nog onduidelijk is of risperidon op langere termijn werkzaam is. Werkzaamheid op negatieve symptomen werd tot op heden niet aangetoond in voor dit doel gespecialiseerde studies (Möller, 1993; Möller, 1994).

Er treedt een lineaire toename op van EPS bij verhoging van de dosering (Chouinard, 1992). Andere veel voorkomende bijwerkingen van risperidon zijn: slapeloosheid, agitatie, angst en hoofdpijn. Verder kunnen er orthostatische hypotensie, sedatie en gewichtstoename optreden. Daar er dosesgerelateerde verhoging van het prolactine optreedt, komen ook de hieraan gerelateerde bijwerkingen voor: menstruatiestoornis, galactorrhoea (melkafscheiding), gynaecomastie (abnormale ontwikkeling van de mannelijke borstklier) en afgenomen libido.

- Olanzapine
Olanzapine is werkzaam gebleken bij patiënten die een acute opleving hadden van schizofrenie. Voorts kon preventie van een terugval worden aangetoond (Tran, 1998). Werkzaamheid op negatieve symptomen of op depressieve symptomen wordt veelvuldig geclaimd, maar speciale studies om dit aan te tonen zijn niet verricht/bekend. Olanzapine geeft minder EPS dan haloperidol. Ander bijwerkingen van dit atypische antipsychoticum zijn: slaperigheid en gewichtstoename. Voorts komen voor: duizeligheid, toegenomen eetlust, perifeer oedeem, orthostatische hypotensie, constipatie en droge mond (anticholinerge bijwerkingen).

- Sertindol
Sertindol is eveneens een werkzaam geneesmiddel tegen schizofrenie, zo bleek uit placebo gecontroleerd onderzoek (Zimbroff, 1997). Sertindol leek geen noemswaardige EPS te veroorzaken. Echter vanwege de dosis-gerelateerde hypotensie was het middel ongeschikt voor patiënten in een acute fase van hun aandoening. Studies in patiënten met prominente negatieve symptomatologie werden niet verricht zodat de geclaimde werkzaamheid op negatieve symptomen niet realistisch is. Postmarketing werden er ontoelaatbaar veel gevallen van onverwachte sterfte gerapporteerd. De QT-verlenging (op het ECG zichtbaar) zou hier de oorzaak van kunnen zijn. Van een verlenging van QT-interval is bekend dat het voorspellend is wat betreft de ontwikkeling voor potentieel fatale hartritmestoornissen (torsades de pointes). Deze bevindingen leidden ertoe dat de handelsvergunning van het middel in heel Europa opgeschort werd (Scrip, 1998a). In de Verenigde Staten is dit middel vanwege de potentie tot verlengde QT-tijd niet op de markt gekomen (Scrip, 1998b).

- Quetiapine
Quetiapine is het meest recent geregistreerd atypisch antipsychoticum. Het is geregistreerd voor schizofrenie en lijkt evenals sertindol weinig tot geen EPS te geven. Goede lange-termijnstudies zijn niet verricht en evenals bij bovengenoemde atypische antipsychotica werd werkzaamheid bij negatieve symptomen niet duidelijk aangetoond.
De belangrijkste bijwerkingen zijn: slaperigheid, duizeligheid, constipatie, droge mond, dyspepsie, gewichtstoename en buikpijn.

Al met al lijken de nieuwe middelen niet meer of minder werkzaam te zijn dan de klassieke antipsychotica. De voordelen moeten gezocht worden in minder/geen EPS. Een groot nadeel van de atypische antipsychotica is dat er geen depotvorm van is. Bij schizofrene patiënten, die veelal een gebrek aan ziektebesef hebben is dit een groot nadeel. Immers niet meer innemen van adequate medicatie geeft een zeer grote kans op terugval of recidief.

Clozapine

Clozapine is het enige antipsychoticum waarvan gebleken is dat het werkzaam is bij toediening aan patiënten die therapieresistent zijn voor overige antipsychotica. Het middel is sinds eind jaren 50 in onderzoek. Het is in onbruik geraakt nadat er in 1974 acht Finse

patiënten overleden door een zeer ernstige bijwerking van het middel, namelijk agranulocytose (sterke vermindering van leukocyten). Het werd van de markt genomen, maar in sommige Europese landen bleef het toch geoorloofd om het (zeer restrictief) te gebruiken. Sinds 1988 wordt het weer gebruikt vanwege het aantonen van de unieke werkzaamheid in therapieresistente patiënten (Kane et al., 1988). In 30% van de gevallen geeft het binnen zes weken een klinisch relevante verbetering van ongeveer 20% op de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale; een schaal die de ernst van schizofrene symptomatologie meet).

De werking berust op blokkade van de D_4 dopaminereceptoren. Ook heeft clozapine affiniteit voor receptoren van andere neurotransmitters. Het antipsychotisch effect zou kunnen worden verklaard door de gecombineerde dopamine- en serotonineblokkade. De indicatie is tot therapieresistentie beperkt vanwege de bijwerkingen zoals convulsies (toevallen), maar vooral de agranulocytose, de ernstige en levensbedreigende bijwerking van clozapine die optreedt in 1-2% van de patiënten die met clozapine worden behandeld. Hierdoor moet in ieder geval gedurende de eerst vier maanden wekelijks het aantal leukocyten en differentiatie bepaald worden. Na vier maanden kan de controle maandelijks worden verricht. Verder dient de patiënt en/of zijn significante ander goed geïnformeerd te worden over de risico's van de behandeling en attent gemaakt te worden op de betekenis van onverklaarbare koorts en infecties (zich bijvoorbeeld manifesterend als keelklachten). De overige belangrijke bijwerkingen van clozapine zijn sedatie, hypersalivatie (overvloedige productie van speeksel) en gewichtstoename.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij schizofrenie

Tabel 6.1 bevat de belangrijkste geneesmiddelen bij schizofrenie met hun jaar van registratie. In deze tabel is voor de klassieke antipsychotica slechts een selectie van de beschikbare middelen opgenomen.

Tabel 6.1: Geneesmiddelen bij schizofrenie met jaar van registratie (Bron: DATHUG- ACBG).

Klassieke antipsychotica	Jaar	Atypische antipsychotica	Jaar	Overige	Jaar
Thioxanthenen:		risperidon	1994	clozapine	1988
zuclopentixol	1966	olanzapine	1996		
Fenothiazinen:		sertindol	1996[a]		
thioridazine	1967	quetiapine	1998		
triflupromazine	1967				
Butyrofenonen:					
pipamperon	1968				
haloperidol	1972				
Difenylbutylaminen:					
fluspirileen	1971				
pimozide	1971				

a) de registratie van sertindol is geschorst in 1998 (zie tekst voor toelichting).

6.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Voor de nabije toekomst kunnen er met name trends worden onderscheiden op het gebied van de atypische antipsychotica, de werkzaamheid van verschillende middelen op de negatieve symptomen en de preventie van suïcide.

Op korte termijn kan worden verwacht dat er nieuwe atypische antipsychotica in Nederland op de markt zullen verschijnen. Kandidaten zijn ziprasidon (Keck, 1998), zotepine (Fleischhacker & Hummer, 1997) en bijvoorbeeld Org 5222 dat momenteel in fase 2 van het geneesmiddelenonderzoek zit.

Tevens worden er pogingen ondernomen om de atypische antipsychotica in depotvorm verkrijgbaar te maken.

Veel onderzoek wordt verricht met middelen die op dopaminereceptoren werken (Fleischhacker, 1995). Deze stoffen zijn dopamine antagonisten die een hogere selectiviteit hebben voor de verschillende subtypen van D-receptoren of partiële dopamine agonisten of antagonisten op verschillende subtype van 5-HT receptoren of stoffen met een mix van het voorgenoemde. De resultaten van de eerste selectieve D_1-antagonisten (SCH 23390 en SCH 39166) waren teleurstellend. De resultaten van andere D_1-antagonisten (NNC 01-0687 en NNC 01-0756) waren meer positief en deze stoffen lijken minder EPS te veroorzaken.

Aangezien D_2-antagonisme wordt gezien als het aangrijpingspunt van de antipsychotische werking wordt er gezocht naar nog selectievere D_2-antagonisten. Een van deze antagonisten, remoxipride, is slechts kort op de markt geweest aangezien ook deze stof een zeer ernstige bijwerking (aplastische anemie) had. Andere zeer selectieve D_2-antagonisten zijn nog in ontwikkeling (raclopride) of al in sommige landen geregistreerd (amisulpiride). De algemene verwachting is dat deze middelen eenzelfde antipsychotische werking hebben als reeds bestaande en in wisselende mate EPS veroorzaken (gelijk of minder dan de bestaande).

Partiële dopamine antagonisten zijn nog in een beginstadium van klinische ontwikkeling (MAR 327, pramipexol, roxindol, talipexol en terguride). Met deze stoffen zijn al kleine klinische studies gedaan, maar moeten nog verder worden onderzocht voordat er een uitspraak kan worden gedaan over hun werkzaamheid en bijwerkingenprofiel.

In navolging van clozapine worden er stoffen gezocht die selectief D_3 en/of D_4 antagonisme vertonen (nafedodride en UH 232). Beide stoffen zijn nog niet in patiënten getest.

De middelen die specifiek op de serotonine receptoren werken en getest worden als antipsychoticum komen uit andere indicatiegebieden. Zo is de 5-HT_{1A} agonist buspiron geregistreerd als anxiolyticum. Eltoprazine (partieel 5-$HT_{1A, 1B}$ agonist) is ooit in agressie onderzocht. De antagonisten die onderzocht worden zijn setoperon en ritanserin (beide 5-HT_{2A}- antagonisten), alsmede ondansetron en zacopride (beide 5-HT_3-antagonisten). Ondansetron is geregistreerd als anti-emeticum (anti-braakmiddel). Het huidige idee is dat zowel deze agonisten als antagonisten weinig werkzaamheid vertonen in de behandeling van schizofrenie.

Een andere ontwikkeling zou kunnen zijn dat de inmiddels geregistreerde atypische antipsychotica worden getest bij patiënten met primaire negatieve symptomen. Ook met

het klassieke antipsychoticum amisulpiride (dit is niet in Nederland geregistreerd, wel in Duitsland en Frankrijk) wordt onderzoek gedaan naar de werkzaamheid op negatieve symptomen. Vier placebogecontroleerde studies zijn gedaan bij patiënten die leden aan primaire negatieve symptomen (Boyer et al., 1995; Paillère et al., 1995; Loo et al., 1997; Danion, 1999). Het middel bleek inderdaad in lage dosis mogelijk werkzaam op negatieve symptomen. Echter werkzaamheid op (acute) schizofrenie is in placebogecontroleerde studies (vooralsnog) niet aangetoond.

Voorts zouden clozapine en risperidon werkzaam kunnen zijn bij cognitieve symptomen. Wellicht dat dit in de komende jaren bewezen zal worden. Het dient dan echter wel duidelijk te worden wat er verstaan wordt onder cognitieve symptomen bij schizofrenie en hoe deze te onderscheiden zijn van negatieve symptomen en depressieve symptomen.

Suïcide onder schizofrene patiënten is een ernstig probleem. Het middel clozapine zou het aantal suïcides bij schizofrene patiënten doen verminderen. Een onderzoek met een bijzonder elegant design dat deze stelling zou kunnen bewijzen is onderweg (presentatie van dit onderzoek tijdens het European College for Study Methods in Clinical trials in Neuropsychiatry in Straatsburg, 1998).

6.1.4 Toekomst verwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Voor de lange termijn is het niet mogelijk om uitspraken te doen over nieuwe concrete farmacotherapeutische mogelijkheden voor de behandeling van schizofrenie. Wel kan worden aangegeven op welke terreinen onderzoek plaatsvindt, dat mogelijk uiteindelijk leidt tot nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling. Genoemd wordt het onderzoek naar genetische factoren die een rol spelen bij schizofrenie en het onderzoek naar de neuronale en moleculaire afwijkingen die ten grondslag liggen aan schizofrenie.

Er zijn verschillende erfelijke en omgevingsfactoren bekend die de kans op schizofrenie vergroten, maar het exacte mechanisme en de oorzaak zijn niet bekend. Het is duidelijk dat de erfelijkheid van schizofrenie niet wordt veroorzaakt door een enkel gen. Onderzoek op dit gebied heeft er inmiddels al wel toe geleid dat er verschillende betrokken loci op verschillende chromosomen zijn geïdentificeerd als potentiële kandidaten (Schultz & Andreasen, 1999). Als er inderdaad genen duidelijk verantwoordelijk zijn voor het onstaan van schizofrenie zullen ze zeker in de komende jaren ontdekt worden (McGuffin et al., 1995).

Ook vindt onderzoek plaats naar de mogelijke toepassing van antisense RNA vectoren gericht op de D_2 dopaminereceptoren. Antisense strategie betreft het toedienen van synthetische oligonucleotiden (korte DNA-achtige fragmenten), die selectief het tot expressie komen van bepaalde genen in de cel blokkeren (Weiss et al., 1999; zie ook *hoofdstuk 4 in deel B*).

Verder fundamenteel onderzoek naar neuronale en moleculaire afwijkingen die ten grondslag liggen aan schizofrenie levert mogelijk in de toekomst nieuwe aangrijpingspunten op voor (verbeterde) farmacotherapie. Een onderzoeksrichting betreft de glutamaatreceptoren (met name de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor). Gebleken is dat de toediening van NMDA-receptorantagonisten symptomen induceren die kenmerkend

zijn voor schizofrenie. In dit kader zijn ook glycine en de glycine precursor (voorloper) milacemide onderzocht op hun werkzaamheid. Helaas vertoonden deze twee stoffen geen antipsychotische werking. Tevens zijn er ook teleurstellende resultaten gevonden met stoffen die de neurotransmissie via neuropeptiden veranderen (enkefalines en proglumide).

Een andere richting waarin onderzoek plaatsvindt is naar de rol die afwijkingen in het neurologische systeem van het cerebellum (de kleine hersenen) spelen (Katsetos et al., 1997). De afwijkingen in de kleine hersenen zijn mogelijk geassocieerd met het falen van hogere integratieve en associatieve hersenfuncties, hetgeen leidt tot verstoorde interpretatie van de werkelijkheid. Van de resultaten van dit fundamentele onderzoek kan echter niet verwacht worden dat dit op overzienbare termijn leidt tot concrete geneesmiddelen die aangrijpen binnen dit hersensysteem.

6.2 Toekomstige farmacotherapie bij schizofrenie: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

6.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van schizofrenie zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voor de komende 10 jaar worden voorzien, teweeg kunnen brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziekjaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten met schizofrenie in Nederland. De prevalentie van schizofrenie is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 6.2*).

Tabel 6.2: Prevalentie van schizofrenie (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
Mannen	0,10	1,04	2,39	2,70	0,90	1,08
Vrouwen	0,05	0,08	1,74	1,27	1,50	1,59

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie (CMR) Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Het aantal schizofrenie-patiënten op 1-1-2000 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 6.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 22.400. Hierbij wordt evenals in VTV-1997 het aantal schizofrenie-patiënten opgeteld, dat langdurig in psychiatrische ziekenhuizen is opgenomen, om een betere schatting van het daadwerkelijke aantal patiënten te maken. Samen komt dit per 1-1-2000 op een aantal van 27.700 schizofrenie-patiënten (15.900 mannen en 11.800 vrouwen).

In de tweede plaats worden er ernststadia per ziekte onderscheiden. Bij schizofrenie zijn vier ernststadia onderscheiden: licht, matig, ernstig en zeer ernstig. De indeling licht/matig/ernstig/zeer ernstig is gebaseerd op de mate van beperkingen als gevolg van schizofrenie. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor schizofrenie is de indeling weergegeven in *tabel 6.3*.

Het aantal ziektejaarequivalenten voor schizofrenie op basis van bovenstaande gegevens bedraagt in 2000: 18.200 (95%- betrouwbaarheidsinterval: 15.900-20.700).

Gegevens van de CMR-Nijmegen, die beschikbaar zijn tot 1997, laten recentelijk geen duidelijke veranderingen in de incidentie en prevalentie van schizofrenie zien.

Het enige nieuwe middel dat na 1997 voor de behandeling van schizofrenie is geregistreerd is het atypische antipsychoticum quetiapine. De toepassing van atypische antipsychotica bij schizofrenie-patiënten, een trend die al enige jaren geleden is ingezet, komt hierna aan de orde.

Tabel 6.3: Ernststadia van schizofrenie met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
Licht[a]	22	0,79 (0,65-0,93)
Matig[b]	35	0,29 (0,21-0,66)
Ernstig[c]	33	0,19 (0,10-0,28)
Zeer ernstig[d]	10	0,02 (0,02-0,12)

a) één psychotische episode, geen blijvende beperkingen (=in remissie).
b) meerdere psychotische perioden, enige beperkingen.
c) meerdere psychotische perioden, duidelijke beperkingen.
d) meerdere psychotische perioden, ernstige en toenemende beperkingen.

Gevolgen van de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Nieuwe (atypische) antipsychotica

De eerste toekomstverwachting die in *paragraaf 6.1.3* is beschreven is de ontwikkeling van nieuwe atypische antipsychotica. Een aantal van deze middelen is al enkele jaren op de markt (zie *tabel 6.1*). Deze kwamen ten tijde van het opstellen van het VTV-rapport uit 1997 of daarna beschikbaar in Nederland. Om de veranderingen in de ziektelast ten opzichte van VTV-1997 te beschrijven, zullen wij in deze paragraaf de effecten van de gehele groep atypische antipsychotica op de bovengenoemde gezondheidsparamaters behandelen. Deze groep omvat zowel de thans in Nederland verkrijgbare atypische antipsychotica als middelen die momenteel nog in ontwikkeling zijn.

Wanneer er nieuwe antipsychotica op de markt toegelaten worden, zullen deze even goed als of beter werken dan de huidig verkrijgbare middelen. De schattingen van veranderingen in gezondheidsparameters baseren wij daarom op gegevens over de huidige middelen.

Atypische antipsychotica zijn ontwikkeld naar aanleiding van problemen die zich voordeden bij de klassieke middelen, te weten het gebrek aan effectiviteit bij bepaalde patiëntengroepen en het optreden van lichte tot ernstige bijwerkingen (Worrel et al., 2000). Tot op heden is er nog altijd geen overtuigend bewijs geleverd voor het feit dat atypische antipsychotica effectiever zijn dan de klassieke middelen. Vooralsnog mogen wij alleen concluderen dat de atypische antipsychotica minder bijwerkingen vertonen bij een vergelijkbare werkzaamheid (Worrel et al., 2000).

Wanneer patiënten minder bijwerkingen ondervinden bij een gelijkblijvende effectiviteit, zal dit leiden tot een toename in de kwaliteit van leven bij een gelijkblijvende ziekte-ernst. Een verbeterde kwaliteit van leven kan op zijn beurt echter weer leiden tot een verhoogde therapietrouw (Franz et al., 1997) en daarmee tot een effectievere behandeling, die de ernst van de ziekte doet afnemen.

- Wie heeft er baat bij?

Aangenomen dat atypische antipsychotica even effectief zijn als de klassieke middelen, hebben patiënten die goed reageren op de klassieke middelen en die geen last hebben van de bijwerkingen vooralsnog geen baat bij de nieuwe middelen. Voor patiënten die wel last hebben van bijwerkingen als tardieve dyskinesie, extrapyramidale stoornissen of hyperprolactinemie kunnen de atypische antipsychotica wellicht een uitkomst bieden.

Het aandeel van de schizofreniepatiënten dat onvoldoende op therapie met klassieke antipsychotica reageert bedraagt 10-50% (zie *paragraaf 6.1.2*). Het aandeel patiënten dat hinder ondervindt van bovengenoemde bijwerkingen bedraagt eveneens 10-50% (WINAp, 2000). In een Duits onderzoek naar de kwaliteit van leven van medicamenteus behandelde schizofrenie-patiënten kwam naar aanleiding van onvoldoende respons of bijwerkingen 45% van de patiënten in aanmerking om over te stappen van klassieke antipsychotica naar atypische antipsychotica (Franz et al., 1997).

Op basis van bovenstaande gegevens nemen wij aan dat 30-60% van de medicamenteus behandelde schizofreniepatiënten mogelijk baat heeft bij de behandeling met atypische antipsychotica.

- Wat zijn de gevolgen?

Het beschikbaar komen van (nieuwe) atypische antipsychotica zal een verhoging van de wegingsfactor voor de kwaliteit van leven teweeg brengen. In het eerder genoemde Duitse onderzoek bleek de kwaliteit van leven van patiënten die overgestapt waren van klassieke antipsychotica naar atypische antipsychotica 15-19% hoger te liggen dan de kwaliteit van leven van patiënten die goed reageerde op de klassieke middelen. Het betrof echter een open, niet-gerandomiseerd onderzoek, waar ook het effect van clozapine in onderzocht werd en waarvan de resultaten niet zonder meer naar de algehele populatie geëxtrapoleerd kunnen worden. Wij zullen deze resultaten gebruiken als een indicatie voor het mogelijk te behalen effect van de huidige atypische middelen en de antipsychotica die nog op de markt zullen gaan verschijnen.

Tijdens de expertmeeting werd geschat dat circa 2 op de 3 schizofrenie-patiënten medicamenteus behandeld wordt. Van alle patiënten komt dus 20-40% in aanmerking voor behandeling met atypische antipsychotica. Deze patiënten kunnen een verhoging van de wegingsfactor van 15-19% behalen.

Een toegenomen kwaliteit van leven kan leiden tot een verhoogde therapietrouw. Wanneer de therapietrouw van schizofrenie-patiënten toeneemt, zal bij meer patiënten het optreden van psychosen onderdrukt worden, waardoor er een verschuiving over de ernststadia richting minder ernstige vormen plaats zal vinden. Exacte gegevens over dergelijke verschuivingen zijn er niet. Tijdens de expertmeeting werden slechts minimale verschuivingen aannemelijk geacht. Wij modelleren een verschuiving over de ernststadia van 0-1 procentpunten richting de lagere klassen (0 procentpunt in de hoge variant, 0,5 procentpunt in de middenvariant en 1 procentpunt in de lage variant).

Alle bovengenoemde veranderingen zullen onmiddellijk plaatsvinden na de implementatie van de nieuwe middelen. Deze implementatie is reeds enige jaren aan de gang en zal naar verwachting nog enige jaren voortduren (tot circa 2005), als gevolg van de ontwikkeling van nieuwe middelen op korte termijn.

II. Uitbreiding indicatie atypische antipsychotica

De in *paragraaf 6.1.3* als tweede beschreven toekomstverwachting is de uitbreiding van de indicatie van de atypische antipsychotica met cognitieve en negatieve symptomen.
De onderzoeksresultaten tot nu toe voor wat betreft de effectiviteit van de behandeling van de negatieve symptomen met behulp van atypische antipsychotica lijken veelbelovend. De aanwijzingen voor een gunstige werking op de cognitieve symptomen zijn iets minder overtuigend. Er zijn pas slechts enkele onderzoeken uitgevoerd en de resultaten zijn inconsistent. Verder onderzoek zal aan moeten tonen welke middelen in welke gevallen bij welke symptomen toegepast kunnen worden (Worrel et al., 2000).

- Wie heeft er baat bij?

Patiënten die baat hebben bij deze ontwikkeling zijn patiënten die hinder ondervinden van negatieve en cognitieve symptomen. Positieve symptomen kunnen over het algemeen goed verholpen worden met de huidige antipsychotica. Dit geldt slechts in mindere mate voor de negatieve en cognitieve symptomen (Worrel et al., 2000).

Naar schatting 60% van de patiënten heeft last van cognitieve symptomen (Worrel et al., 2000). Negatieve symptomen treden bij circa 33% van de patiënten op (Wiersma et

al., 1998). Tussen deze twee symptomen is een overlap aanwezig van 0-100%. In totaal zullen dus 60-99% van de schizofreniepatiënten last hebben van een of meer van deze symptomen.

- Wat zijn de gevolgen?
In tegenstelling tot wat meestal wordt verondersteld kunnen de negatieve symptomen van schizofrenie ook gedeeltelijk verholpen worden met klassieke antipsychotica. De atypische antipsychotica zijn hierin echter bewezen effectiever (CWGCTS, 1998) en ook lijken deze middelen gunstig te werken op de cognitieve symptomen (Worrel et al., 2000).

Alle schizofrenie-patiënten die behandeld worden met antipsychotica staan momenteel al bloot aan bovengenoemde gunstige effecten. Wanneer uitgebreidere onderzoeken aantonen dat er daadwerkelijk een significante verbetering van negatieve en cognitieve symptomen optreedt bij behandeling met de diverse atypische middelen zal de indicatie officieel worden vastgelegd. Er zullen dan waarschijnlijk meer patiënten die last hebben van de symptomen deze middelen voorgeschreven krijgen dan nu het geval is. Bij deze patiënten zullen als gevolg hiervan de symptomen en de beperkingen verminderen en zal er een verschuiving over de ernststadia plaatsvinden richting de minder ernstige klassen. Voor de wegingsfactoren per ernststadium zal dit geen gevolgen hebben.

De gunstige resultaten die er tot nu toe geboekt zijn bij schizofrenie-patiënten zijn niet consistent en moeilijk extrapoleerbaar naar de door ons gebruikte gezondheidsmaten (CWGCTS, 1998; Keefe et al., 1999). Wij achten het aannemelijk dat er een verschuiving van het zeer ernstige naar het ernstige, respectievelijk het ernstige naar het matige, respectievelijk het matige naar het lichte ernststadium van 0-4% plaats zal kunnen vinden (0 procentpunt in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). Deze verschuivingen treden onmiddellijk op na het aanpassen van de indicatie (2000-2005).

III. Depotpreparaten atypische antipsychotica
Sinds de jaren zestig worden er depotpreparaten van klassieke antipsychotica ontwikkeld met het doel de therapietrouw van patiënten te verhogen (Marland & Sharkey, 1999). Van de atypische antipsychotica zijn er nog geen depotpreparaten verkrijgbaar. De oorzaak hiervan zijn de stofeigenschappen van deze nieuwe middelen. Atypische antipsychotica zijn moeilijk oplosbaar en hierdoor moeilijk als injecteerbare depotvorm te bereiden.

Depotpreparaten hebben de naam door hun therapietrouw-verhogende werking de kans op relapses te kunnen verkleinen in vergelijking met orale preparaten. Depotpreparaten worden om deze reden veelvuldig toegepast en fabrikanten van atypische antipsychotica zijn dan ook druk bezig met de ontwikkeling van depotpreparaten van hun middelen. Klinische onderzoeken hebben echter tot op heden nog geen significante verschillen in therapietrouw en het voorkómen van relapses met behulp van depotpreparaten ten opzichte van orale formuleringen kunnen aantonen (Marland & Sharkey, 1999).

- Wie heeft er baat bij?

Patiënten die baat kunnen hebben bij deze nieuwe formuleringen van atypische antipsychotica zijn de schizofrenie-patiënten die momenteel problemen hebben met de therapietrouw van orale atypische antipsychotica en die niet goed behandeld kunnen worden met depotpreparaten van de klassieke middelen door bijvoorbeeld bijwerkingen.

Patiënten die problemen hebben met de therapietrouw zijn degenen die weinig ziektebesef hebben. Ziektebesef bij schizofreniepatiënten hoeft niet gerelateerd te zijn aan de ernst van de ziekte. Patiënten die weinig last hebben van hun aandoening kunnen ontkennen dat zij lijden aan de ziekte en weigeren hun medicatie te nemen. Ernstige patiënten kunnen te verstrooid zijn om hun medicatie volgens voorschrift te gebruiken.

- Wat zijn de gevolgen?

Ondanks dat er nog altijd geen bewijs is geleverd dat depotpreparaten beter zijn voor schizofreniepatiënten dan de orale formuleringen, heerst er een algemeen geloof in de depots. De depots worden verwacht een verhoogde therapietrouw en een reductie in relapses tot gevolg te hebben. Dit geldt zowel voor de klassieke als de atypische antipsychotica.

Ook de geraadpleegde experts waren van mening dat de ontwikkeling van depotpreparaten van atypische antipsychotica gunstige gevolgen voor schizofrenie-patiënten tot gevolg zal hebben. De laatste jaren is de toepassing van depotpreparaten in sommige regio's in Nederland afgenomen als gevolg van de heersende ideologie dat de autonomie van de patiënt gehandhaafd dient te worden. Tijdens de expertmeeting werd de gedachte uitgesproken dat deze trend binnenkort wellicht weer zou kunnen gaan keren en de depotpreparaten weer meer toegepast kunnen gaan worden. Ook de ontwikkeling van depotpreparaten van de atypische antipsychotica, die minder bijwerkingen vertonen dan de klassieke middelen kan hierin een belangrijke rol spelen.

De door de depotpreparaten mogelijk verhoogde therapietrouw zal kunnen leiden tot een afname van de ernst van de ziekte en beperkingen die dit met zich meebrengt. Tijdens de expertmeeting werd een lichte verschuiving over de ernststadia richting de minder ernstige vormen aannemelijk geacht. Wij modelleren een verschuiving van 0-2 procentpunten van het zeer ernstige naar het ernstige, respectievelijk het ernstige naar het matige, respectievelijk het matige naar het lichte ernststadium (0 procentpunt in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant). Alle bovengenoemde verschuivingen treden onmiddellijk op na het beschikbaar komen van de nieuwe depots (2000-2005).

IV. Nieuwe therapieën na aantonen van genetische, neuronale en/of moleculaire afwijkingen

Onderzoek dat op deze gebieden wordt uitgevoerd is vermeld in *paragraaf 6.1.4*. Het betreft ontwikkelingen die de behandeling van schizofrenie wellicht drastisch zullen veranderen. Doordat de aandoening dichter bij de bron kan worden aangepakt zal de ernst van de ziekte over het geheel verder afnemen. Doordat de behandeling steeds preciezer op de individuele patiënt kan worden toegespitst zal ook de kwaliteit van leven verder toenemen.

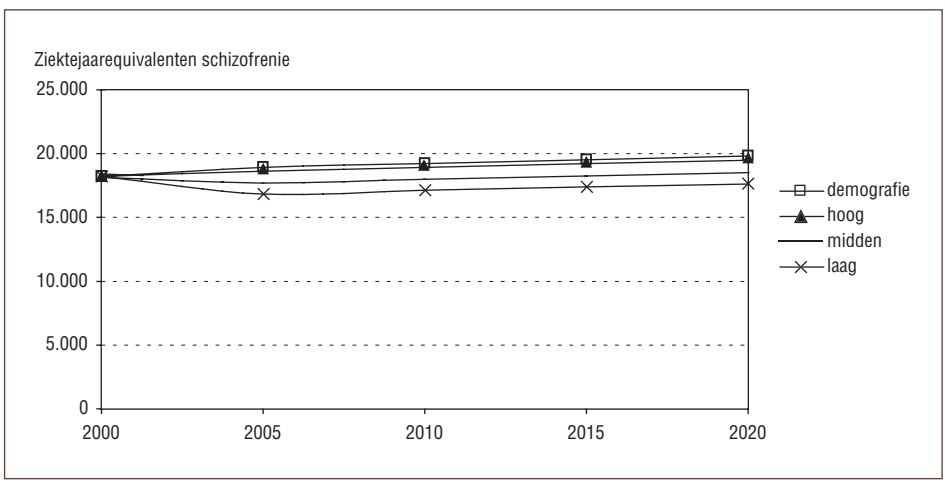
De exacte gevolgen die deze ontwikkelingen voor schizofrenie zullen gaan hebben zijn op dit moment nog erg onduidelijk. Het lijken veelbelovende aangrijpingspunten, maar het is momenteel erg moeilijk in te schatten of en wanneer dit iets zal gaan betekenen voor de gezondheidstoestand van de schizofrenie-patiënt. Gezien de grote mate van onzekerheid van deze lange termijn verwachtingen worden de gevolgen hiervan in deze paragraaf buiten beschouwing gelaten.

V. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de eerste drie boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand in beeld te brengen worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe middelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 6.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen.

Tabel 6.4 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de weegfactoren uit *tabel 6.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 6.1*.



Figuur 6.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor schizofrenie naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Tabel 6.4: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaar-equivalenten voor schizofrenie naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	18.200 (15.900-20.700)	18.200 (15.900-20.700)	18.200 (15.900-20.700)	18.200 (15.900-20.700)
2005	19.000 (16.500-21.500)	18.700 (16.100-21.300)	17.800 (15.100-20.600)	16.900 (14.000-19.900)
2010	19.300 (16.800-21.800)	19.000 (16.400-21.600)	18.100 (15.400-20.900)	17.200 (14.300-20.200)
2015	19.600 (17.000-22.200)	19.300 (16.700-22.000)	18.400 (15.600-21.300)	17.400 (14.500-20.500)
2020	19.800 (17.300-22.500)	19.500 (16.900-22.300)	18.600 (15.800-21.600)	17.700 (14.700-20.800)

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal het aantal ziektejaarequivalenten van schizofrenie-patiënten de komende 20 jaar stijgen met 9%. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van schizofrenie zal een deel van deze toename kunnen worden gecompenseerd. In de meest gunstige schatting (de lage variant) kan deze toename worden omgezet in een daling van bijna 3% in 2020 ten opzichte van 2000. In de middenvariant bedraagt de toename van het aantal ziektejaarequivalenten 2% en in de hoge variant 7% in 2020 ten opzichte van 2000. Deze vertraging in de groei van de ziektelast wordt voornamelijk veroorzaakt door de toepassing van nieuwe atypische antipsychotica bij schizofrenie-patiënten.

Tijdens de expertmeeting kwam nog een mogelijke toekomstige ontwikkeling aan de orde: het profylactisch behandelen van jongeren (pubers), die kenmerken vertonen welke duiden op het ontwikkelen van schizofrenie (Davidson et al., 2000). Het aantal jongeren dat voor een dergelijke behandeling in aanmerking zou komen is in Nederland circa 700. Deze jongeren worden dan 2-3 jaar eerder behandeld dan normaal het geval zou zijn. Er is nog geen informatie over wat deze vroegtijdige behandeling op zou kunnen leveren. Derhalve is in de berekeningen geen rekening gehouden met deze mogelijke ontwikkeling.

6.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 6.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en geestelijke gezondheidszorg), exclusief de demografische ontwikkeling. Hierbij gaat het alleen om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe. Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren (zoals nieuwe vormen van psychosociale ondersteuning). Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De totale kosten van zorg voor schizofrenie-patiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 837 miljoen gulden. Dit komt overeen met 1,4% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 6.5*.

Tabel 6.5: Kosten van gezondheidszorg voor schizofrenie-patiënten in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- verpleegdagen	31,1	18,8	49,9
- dagbehandeling	0,0	0,1	0,1
- polikliniek	3,6	0,9	4,5
Intramurale geestelijke gezondheidszorg	458,0	310,2	768,2
Huisartsenzorg	0,2	0,6	0,8
Extramurale farmaceutische hulp	4,3	3,0	7,3
Extramurale geestelijke gezondheidszorg	2,9	3,7	6,6
Totaal	*500,1*	*337,3*	*837,4*

Uit *tabel 6.5* volgt dat verreweg het grootste deel van de kosten is toe te schrijven aan de intramurale geestelijke gezondheidszorg, de psychiatrische ziekenhuizen.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd. Publicatie daarvan is gepland in 2001 met als basisjaar 1999 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor extramurale farmaceutische zorg

I. Nieuwe (atypische) antipsychotica

Met het beschikbaar komen van de atypische antipsychotica schakelt een deel van de schizofrenie-patiënten over van de klassieke antipsychotica naar deze nieuwe middelen. Als gevolg hiervan neemt het volume aan gebruikte klassieke antipsychotica af en het volume atypische antipsychotica toe.

De prijs van de nieuwe middelen is vele malen hoger dan die van de oude middelen. De genoemde verschuiving zal dus een evenredige toename in de farmaceutische kosten met zich meebrengen. Kosten-effectiviteitsstudies hebben echter aangetoond dat deze toename in kosten deels gecompenseerd wordt door verminderde kosten op andere zorg-

gebieden. Behandeling van schizofrenie-patiënten met atypische antipsychotica is kosten-neutraal vergeleken met behandeling met klassieke middelen (Revicki, 1999; Worrel et al., 2000).

II. Uitbreiding indicatie atypische antipsychotica

Wanneer is aangetoond dat de atypische antipsychotica daadwerkelijk de negatieve en cognitieve symptomen van schizofrenie kunnen verbeteren, zal dit leiden tot een verdere verschuiving van de klassieke naar de atypische antipsychotica. Tevens zal het totale volume aan verbruikte antipsychotica per patiënt mogelijk iets toenemen, omdat meer patiënten met alleen negatieve symptomen behandeld zullen worden.

Aangezien er al enige tijd aanwijzingen bestaan voor deze gunstige effecten van de atypische antipsychotica schrijft een deel van de artsen deze middelen al voor bij bovengenoemde symptomen en heeft een gedeelte van de verschuiving dus al plaatsgevonden. De kosten van farmaceutische hulp zullen als gevolg van de verdere verschuiving richting de duurdere middelen en de toename van het totale volume verder toenemen. Wanneer de behandeling met atypische antipsychotica ook voor deze patiënten kosten-effectief blijkt, zal een gedeelte van de stijgende farmaceutische kosten gecompenseerd worden door een afname van kosten in andere onderdelen van de zorg.

III. Depotpreparaten atypische antipsychotica

Wanneer er depotpreparaten van atypische antipsychotica beschikbaar komen zal er een verschuiving optreden van depotpreparaten van de klassieke antipsychotica naar de nieuwe depots. Ook zal er mogelijk een verschuiving optreden van de orale atypische antipsychotica naar de depotpreparaten. Het totale volume per patiënt zal gelijk blijven. Evenals de orale middelen zullen de depotpreparaten van atypische antipsychotica vele malen duurder zijn dan de depotpreparaten van de klassieke middelen. Waarschijnlijk zal de prijs vergelijkbaar zijn met de orale varianten (de depotpreparaten van de klassieke antipsychotica zijn ook even duur als de orale klassieke antipsychotica).

Er zal dus een toename in kosten van de farmaceutische zorg plaatsvinden die evenredig is met de verschuiving van de klassieke naar de atypische depotpreparaten. Over de mogelijke kosten-effectiviteit van de verschillende depots is nog niets bekend.

Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor andere zorgsectoren

I. Nieuwe (atypische) antipsychotica

Doordat de atypische antipsychotica minder bijwerkingen hebben dan de klassieke middelen zal het aantal consulten als gevolg van bijwerkingen afnemen wanneer steeds meer patiënten met de eerstgenoemde middelen behandeld zullen gaan worden in plaats van met de laatstgenoemde. Het betreft hier zowel huisartsconsulten als consulten bij extramurale instellingen voor geestelijke gezondheidszorg (GGZ).

Volgens de geraadpleegde experts zal deze afname slechts gering zijn, omdat het aantal consulten als gevolg van bijwerkingen van klassieke antipsychotica relatief klein is.

II. Uitbreiding indicatie atypische antipsychotica
Wanneer er als gevolg van de uitbreiding van de indicatie van de atypische antipsychotica met negatieve en cognitieve symptomen het aantal patiënten dat medicamenteus behandeld wordt toe zal nemen, zal dit leiden tot een toename in het aantal consulten bij de huisarts en de extramurale GGZ-instellingen. Het zal gaan om extra medicamenteuze behandeling van patiënten met enkel negatieve en/of cognitieve symptomen die hier voorheen niet met geneesmiddelen voor behandeld werden. Daar dit zeer specialistische patiënten zijn zal de toename voornamelijk plaatsvinden in de extramurale GGZ-instellingen.

III. Depotpreparaten atypische antipsychotica
Met het beschikbaar komen van de depotpreparaten van de atypische antipsychotica zal het aantal patiënten dat met depots behandeld wordt toenemen.

Als deze toedieningsvormen door middel van verhoogde therapietrouw daadwerkelijk het aantal relapses kan doen afnemen zal er een daling optreden van de benodigde hoeveelheid intramurale GGZ-hulp per patiënt.

De conclusie is dat de nieuwe middelen die de komende jaren beschikbaar zullen komen voor de farmacotherapeutische behandeling van schizofrenie in veel gevallen de bestaande therapieën gaan vervangen, waardoor het verbruikte volume aan farmaceutische zorg per patiënt slechts licht zal toenemen. Het betreft echter naar verwachting vaak middelen die duurder zijn dan de thans gebruikte middelen, waardoor er wel een duidelijke toename in de kosten van de farmaceutische zorg per patiënt plaats zal gaan vinden. Deze toename zal echter (deels) gecompenseerd kunnen worden door een afname aan benodigde zorg in andere sectoren, zoals een afname van de huisartsen- en GGZ-zorg als gevolg van verminderde bijwerkingen en de verhoogde therapietrouw. Aangezien een belangrijke motor achter deze verschuivingen de ontwikkeling van atypische antipsychotica is en een aantal van deze middelen al enkele jaren beschikbaar zijn, heeft een deel van deze verschuivingen reeds plaats gevonden.

De in deze paragraaf genoemde veranderingen als gevolg van de medisch-technologische ontwikkelingen zullen naar alle waarschijnlijkheid in het niet vallen bij de toename in huisartsenzorg en ambulante GGZ-hulp als gevolg van de afname van hospitalisering van schizofrenie-patiënten die niet veroorzaakt wordt door medisch-technologische ontwikkelingen, maar door de algemene trend die de autonomie van psychiatrische patiënten nastreeft.

Literatuur

Bijl RV. Schizofrenie. In: Maas IAM, et al. (red.): Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/DeTijdstroom 1997; 293-299.

Boyer P, Lecrubier Y, Puech J, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. British Journal of Psychiatry 1995; 166: 68-72.

Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 1993; 13: 25-40.

CWGCTS (Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations). Assessing the effects of atypical antipsychotics on negative symptoms. J Clin Psychiatry 1998; 59 (Suppl 12): 28-34.

Danion J-M, Rein W, Fleurot OF, and the Amisulpride Study Group. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. American Journal of Psychiatry 1999; 156: 610-616.

Davidson M, et al. Early diagnosis of schizophrenia – the first step towards secondary prevention. Acta Psychiatr Scand 2000; 96 (suppl 400): 7-10.

Fleischhacker WW. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1995; 91 (suppl 388): 24-30.

Fleischhacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990s. Achievements and future possibilities in optimising outcomes. Drugs 1997; 53: 915-929.

Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1997; 170: 422-425.

Gezondheidsraad. Opsporing en behandeling van adolescenten met schizofrenie. Publicatie nr 1999/08. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999.

Haan L de, Maksmovic I. Psychosebehandeling met een lage dosering D2-anatgonist. Tijdschrift voor Psychiatrie 1999; 5: 87-91.

Kammen DP van, Marder SR. Dopamine receptor antagonists. In: Kaplan HI & Sadock BJ (eds.): Comprehensive textbook of psychiatery/VI. Baltimore: Williams & Wilkens, 1995: 1987-2022.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. Clozapine for the treatment-resistent schizophrenic. Archieves of General Psychiatry 1988; 45: 789-796.

Katsetos CD, Hyde TM, Herman MM. Neuropathology of the cerebellum in schizophrenia – An update: 1996 and future directions. Biological Psychiatry, 1997; 42: 213-224.

Keck P Jr; Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4 week placebo-controlled trial. Psychopharmacology 1998; 140:173-184.

Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 1999; 25: 201-222.

Loo H, Poirier-Littre M-F, Théron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of negative symptoms of schizophrenia. Br J Psychiatry 1997; 170: 18-22.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Marland GR, Sharkey V. Depot neuroleptics, schizophrenia and the role of the nurse: is practice evidence based? A review of the literature. J Adv Nurs 1999; 30: 1255-1262.

Mattes JA. Risperidone: How good is the evidence for efficacy? Schizophrenia Bulletin 1997; 1: 155-161.

McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet 1995; 346: 678-682.

Möller H-J, Praag HM van, Aufdembrinke B, et al. Negative symptoms in schizophrenia: considerations for clinical trials. Working group on negative symptoms in schizophrenia. Psychopharmacology 1994; 115: 221-228.

Möller H-J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. European Neuropsychopharmacology 1993; 3: 1-11.

Paillère-Martinot M-L, Lecrubier Y, Martinot J-L, Aubin FA. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. American Journal of Psychiatry 1995; 152: 130-133.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: Erasmusuniversiteit, iMGZ/iMTA, 1997.

Revicki DA. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 1999; 35: Suppl. S101-109.

Schultz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. The Lancet 1999; 353: 1425-1430.

Scrip 1998a; 2305: 18.

Scrip 1998b; 2394: 19.

Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Oral olanzapine versus haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychosis. Br J Psychiatry 1998; 172: 499-505.

Weiss B, Davidkova G, Zhou LW. Antisense RNA gene therapy for studying and modulating biological processes. Cell Molecular Life Science 1999; 55: 334-358.

Wiersma D, Jong A de. Schizofrenie en aanverwante stoornissen. In: Jong A de, et al. (red.). Handboek psychiatrische epidemiologie. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1999: 259-280.

Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull 1998; 24: 75-85.

WINAp. Informatorium Medicamentorum. ‘s Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2000.

Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. Am J Health Syst Pharm 2000; 57: 238-255.

ZFR (Ziekenfondsraad). Farmacotherapeutisch Kompas 1999. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1999.

Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ, et al., and the Sertindol Study Group. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1997; 154: 782-791.

7 DEPRESSIE

Samenvatting

Depressie is een stoornis waarbij de stemming pathologisch is verlaagd. Depressie kan in verschillende gradaties optreden. De gradatie hangt af van het aantal symptomen dat aanwezig is en de mate van verstoring van het dagelijks functioneren. De precieze oorzaak van depressie is nog niet bekend. Algemeen wordt aangenomen dat depressie de resultante is van een interactie tussen biologische en psychologische kenmerken van de persoon en stresserende omgevingsfactoren. Een belangrijke hypothese is dat bij een depressie bepaalde neurotransmittersystemen in de hersenen uit evenwicht zijn.

Het huidige geneesmiddelenaanbod bij depressie, de antidepressiva, bestaat uit farmaca die op de een of andere manier de prikkeloverdracht in het centrale zenuwstelsel wijzigen. Op basis van werkingsmechanisme en chemische structuur worden vijf groepen onderscheiden: tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxydase (MAO)-remmers, selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), specifieke serotonine en noradrenaline heropname remmers (SNRI's) en overige antidepressiva.

Bij de toekomstverwachtingen voor het geneesmiddelenaanbod in de komende 10 jaar gaat het om drie trends:

- Er komen nieuwe middelen die werken volgens reeds toegepaste mechanismen: agonisten en antagonisten van diverse serotonine en dopamine receptoren; heropnameremmers van de diverse monoamines (serotonine, dopamine, noradrenaline), alfa-2-antagonisten en nieuwe MAO-remmers; hierbij wordt vooral naar een betere balans tussen werking en bijwerkingen gezocht; daarnaast hoopt men middelen te vinden waarmee therapie-resistente patiënten geholpen kunnen worden.
- De gebruiksvriendelijkheid van de huidige middelen zal worden vergroot: er komen transdermale formuleringen en orale preparaten met vertraagde afgifte, waardoor deze slechts een maal per dag hoeven te worden ingenomen.
- Er komen mogelijk antidepressiva met nieuwe werkingsmechanismen: middelen die de regulatie van de hypothalamus/hypofyse/bijnier-as herstellen en middelen in de categorie van de substance P antagonisten.

Op de lange termijn (10-20 jaar) kunnen mogelijk nieuwe klassen van middelen worden ontwikkeld op basis van analoga en antagonisten van endogene stoffen (o.a. peptiden) en van nieuw ontdekte receptoren (bijvoorbeeld bepaalde G proteïne gekoppelde receptoren). Ontwikkelingen in de moleculaire biologie, zoals het vinden van nieuwe receptoren of neurotrofe factoren, bijvoorbeeld de tachykinines, zouden in theorie kunnen leiden tot het vinden van nieuwe mogelijkheden tot het behandelen van depressie.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand van depressie-patiënten voor de komende twintig jaar zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal depressie-patiënten per 1-1-2000 is geraamd op 504.200. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 70% licht, 23% matig, 6% ernstig en 1% met psychose. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een weegfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op 117.200. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor depressie-patiënten in 2020 zijn opgelopen tot 124.600 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de verschillende nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over ernststadia en de wegingsfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Hierdoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 99.900 tot 122.700 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). De nieuwe geneesmiddelen kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling derhalve meer dan compenseren. Dit effect wordt niet alleen bereikt door de toepassing van nieuwe antidepressiva die voortborduren op de werkingsprincipes van reeds bestaande middelen, maar ook door de middelen met nieuwe werkingsmechanismen. Met deze middelen kan wellicht ook een gedeelte van de therapieresistente patiënten geholpen worden. Het beschikbaar komen van transdermale formuleringen en meer depot-preparaten zal bijdragen aan de therapietrouw.

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht. Geconcludeerd kan worden dat met de nieuwe middelen en toedieningsvormen patiënten behandeld kunnen worden die geen baat hebben bij de

huidige medicamenteuze behandelingsmethoden of waar de therapietrouw te wensen overlaat. Dit zal leiden tot een toename in de benodigde hoeveelheid farmaceutische, huisartsen- en extramurale geestelijke gezondheidszorg per patiënt en een toename in de kosten die hiermee gepaard gaan. Daarentegen zal de benodigde hoeveelheid intramurale geestelijke gezondheidszorg als gevolg van spoedopnames afnemen. De gezondheidstoestand van de depressieve patiënt zal er in de toekomst naar alle waarschijnlijkheid op vooruit gaan tegen overall toenemende kosten van de gezondheidszorg. Voorwaarde hiervoor is wel dat de patiënt hulp zoekt voor zijn klachten. Onderbehandeling van depressie is thans nog een groot probleem.

7.1 Farmacotherapie bij depressie: huidige situatie en toekomstverwachtingen

S. de Boer, J.W. van der Laan

7.1.1 Inleiding

Depressie is een stoornis waarbij de stemming pathologisch is verlaagd. Volgens de DSM-IV (APA, 1994) is er sprake van een depressieve episode (major depressie) als zich tenminste één van de twee kernsymptomen, depressieve (sombere) stemming of verlies van interesse/plezier in gebruikelijke activiteiten, voordoet gedurende veertien dagen, plus symptomen uit de reeks: veranderingen in eetlust of gewicht, slapeloosheid of overmatig slapen, agitatie of geremde beweging, vermoeidheid of energieverlies, gevoelens van waardeloosheid of schuld, besluiteloosheid of concentratieverlies en terugkerende gedachten aan de dood of aan suïcide. In totaal moeten zich tenminste vijf symptomen voordoen. Gradaties van de depressie (licht, matig, ernstig) worden binnen de DSM-systematiek gemaakt door te letten op het aantal symptomen en de mate van verstoring van het dagelijks functioneren.

De depressie kan éénmalig optreden of herhaaldelijk terugkomen. Verder kan depressie ook voorkomen als onderdeel van een bipolaire (of manisch-depressieve) stoornis, waarbij de patiënt naast depressies ook manische perioden doormaakt. Een manie is een stoornis met pathologisch verhoogde stemming (Van der Laan & Nolen, 1990). De aanpassingsstoornis met depressieve gevoelens (bijvoorbeeld na ingrijpende levensgebeurtenissen als verweduwing of echtscheiding) behoort niet tot de aandoening depressie.

De precieze oorzaak van depressie is nog niet bekend. Algemeen wordt aangenomen dat depressie de resultante is van een interactie tussen biologische en psychologische kenmerken van de persoon en stresserende omgevingsfactoren. Depressie kan worden opgevat als het gevolg van een ontregeling van alle genoemde niveaus. Een belangrijke hypothese is dat bij een depressie bepaalde neurotransmitter-systemen in de hersenen uit evenwicht zijn (specifiek de monoamines noradrenaline, serotonine en in mindere mate dopamine).

De verschillende risicofactoren die in verband worden gebracht met het ontstaan van depressies kunnen worden ingedeeld in kwetsbaarheidfactoren en stressoren. Kwetsbaarheid verwijst naar kenmerken van het individu en/of zijn omgeving die de kans op het ontstaan van een depressie verhogen, maar die op zich zonder bijkomende uitlokken-

de factoren niet tot een depressie leiden. Voorbeelden van kwetsbaarheidsfactoren zijn: genetische belasting, ervaringen vroeg in het leven, kwetsbare persoonlijkheid, eerdere depressieve episodes, gebrek aan sociale steun.

Stressoren zijn gebeurtenissen (in of buiten het lichaam) en situaties die een depressie kunnen uitlokken, echter vrijwel altijd in combinatie met een of meer kwetsbaarheidsfactoren. Voorbeelden hiervan zijn belastende gebeurtenissen, verliezen, conflicten en (chronische) ziekte. De relatie tussen deze risicofactoren en het biologische substraat is nog niet ontrafeld.

Antidepressiva is een verzamelnaam voor de psychofarmaca die worden beschouwd als de eerste keus bij behandeling van depressie. In het algemeen moet een patiënt twee tot drie weken worden behandeld voordat het beoogde effect (afname van de somberheid en de overige klachten) waarneembaar is. Na herstel van een depressie, dient de behandeling in het algemeen nog enkele (drie tot zes) maanden te worden voortgezet om terugkeer van de klachten na beëindiging van de behandeling te voorkomen. Soms moet een behandeling jaren achtereen of levenslang worden voortgezet om terugkeer van een depressie te voorkomen (profylactisch gebruik).

Vaak is een gecombineerde behandeling nodig, waarbij naast psychofarmaca ook psychotherapie en sociale en/of maatschappelijke hulp worden gegeven.

7.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Het huidige geneesmiddelenaanbod bestaat uit farmaca die op de een of andere manier de prikkeloverdracht (neurotransmittersystemen) in het centrale zenuwstelsel wijzigen, voorzover gemedieerd door monoamines (noradrenaline, serotonine en dopamine). Dit kan gebeuren door de activiteit van deze neurotransmitters te verhogen, door hun heropname te remmen of door hun afbraak te verhinderen.

Het klinische effect hiervan omvat het normaliseren van de stemming en van de andere kenmerken van depressie, zoals interesseverlies en schuldgevoelens. Deze werking is (bij de momenteel beschikbare middelen) pas na twee tot vier weken merkbaar, terwijl de bijwerkingen al een paar uur na de inname kunnen optreden.

De indeling van de antidepressiva is gebaseerd op hun werkingsmechanisme en chemische structuur. De volgende groepen worden onderscheiden:

Tricyclische antidepressiva (TCA's)

De eerste stoffen uit deze groep werden gevonden in de 50-er jaren, als een toevallige bevinding bij de ontwikkeling van middelen tegen allergie. De eerste registratie van een stof uit deze groep als antidepressivum (imipramine) stamt uit 1958. De tricyclische antidepressiva, ook wel klassieke antidepressiva genoemd, worden genoemd naar hun chemische structuur met drie ringen. Prototypen zijn imipramine en amitriptyline. Verder behoren clomipramine, trimipramine, doxepine, desipramine, dosulepine, nortriptyline en (het tetracyclische) maprotiline tot deze groep. Behalve hun tricyclische structuur hebben de tricyclische antidepressiva gemeen dat ze de heropname van nora-

drenaline remmen. Ze kunnen ook in variërende mate de serotonine-heropname remmen. Hun directe interacties met cholinerge muscarine-receptoren, α_1-adrenerge receptoren en histamine H_1-receptoren zijn verantwoordelijk voor de belangrijkste en onplezierige bijwerkingen van deze stofgroep, o.a. droge mond, constipatie, vertroebelde visuele waarneming, orthostatische hypotensie (houding-afhankelijke verlaagde bloeddruk), sedatie, mictiestoornissen, tachycardie (abnormaal versnelde hartwerking), erectiestoornissen en pupilverwijding. Ernstige bijwerkingen kunnen onder meer zijn: geleidingsstoornissen van het hart, het risico van vallen bij ouderen (ten gevolge van duizeligheid, orthostatische hypotensie) en cognitief dysfunctioneren. Hoewel ze in voldoende hoge dosering effectief zijn, leiden de ongewenste bijwerkingen er vaak toe dat te lage doseringen worden voorgeschreven c.q. gebruikt (Briley, 1998).

Monoamineoxydase (MAO) remmers

De stoffen uit deze, in de 50-er jaren (aanvankelijk als tuberculostatica) ontstane, stofgroep hebben gemeen dat ze monoamineoxidase (MAO) remmen. MAO is het enzymcomplex dat onder andere de monoamines noradrenaline, dopamine en serotonine afbreekt. Er is momenteel in Nederland slechts één vertegenwoordiger uit deze groep als antidepressivum geregistreerd (moclobemide, een reversibele MAO-A remmer). De 'oude' niet-selectieve en irreversibele MAO remmers, zoals iproniazide, fenelzine en tranylcypromine, zijn wegens de ernstige bijwerkingen in ons land nooit geregistreerd. De belangrijkste bijwerking is het risico op interactie met tyramine, een bestanddeel van o.a. kaassoorten, die kan leiden tot hypertensieve crises. Toch wordt met name tranylcypromine nog veel toegepast, mogelijk op basis van registraties in andere omringende landen (met name Duitsland).

Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

De stoffen in deze groep hebben gemeen dat ze relatief selectief de heropname van serotonine remmen. Tot de SSRI's behoren citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine en sertraline. Deze stofgroep vertoont als gevolg van de selectieve werking op serotonine minder nevenwerkingen dan de tricyclische antidepressiva en hun effectiviteit is ongeveer vergelijkbaar (clomipramine is als meest specifieke serotonine heropnameremmer binnen de groep tricyclische antidepressiva de beste vergelijkingsstof). Ze werken slechts in beperkte mate op cholinerge en andere neurotransmitter receptoren. Zo remmen bijvoorbeeld paroxetine en fluoxetine tevens, maar in mindere mate, de noradrenaline heropname. Eerder werd venlafaxine ook tot deze groep gerekend. Deze stof is nu echter ingedeeld in een nieuwe klasse (zie hierna). Bijwerkingen van de SSRI's zijn in het algemeen maagdarmklachten (misselijkheid, diarree en obstipatie), hoofdpijn, agitatie, slapeloosheid, tremoren en sexuele stoornissen (vertraagde ejaculatie). Ook kunnen parkinsonachtige verschijnselen optreden, met name bij ouderen.

Specifieke serotonine en noradrenaline heropname remmers (SNRI's)

De vertegenwoordigers van deze stofgroep remmen de heropname van zowel serotonine als noradrenaline zonder dat zij de receptorinteracties vertonen die de neveneffecten van de tricyclische antidepressiva veroorzaken. Een vertegenwoordiger van deze groep die in Nederland op de markt is, is venlafaxine (eerder ook wel onder de SSRI's gerekend). Venlafaxine werkt sterker op de serotonine-heropname dan op de noradrenaline-heropname en heeft ook een licht remmend effect op de dopamine-heropname. Reboxetine (een noradrenaline heropname remmer) behoort ook tot deze groep, maar heeft tot dusver in Nederland geen registratie verkregen (het is in het Verenigd Koninkrijk wel op de markt). De ontwikkeling van een andere vertegenwoordiger, duloxetine, is gestopt (behalve in Japan) vanwege de in vroege klinische trials gebleken intolerantie. De werking van de SNRI's zou sneller na aanvang van de behandeling beginnen dan die van de tricyclische antidepressiva en de SSRI's en de effectiviteit zou even goed of beter zijn. De nevenwerkingen van de SNRI's bestaan uit misselijkheid, droge mond, slaperigheid en constipatie. Ook kunnen hypertensie, dysuria, orthostatische hypotensie en effecten op het electrocardiogram optreden. De bijwerkingen zijn minder dan die van de tricyclische antidepressiva en vergelijkbaar met die van de SSRI's (Briley, 1998).

Overige antidepressiva

Hieronder vallen verschillende andere stoffen. Van trazodon en nefazodon is het werkingsmechanisme niet duidelijk. Er zijn wel effecten van deze stoffen op de heropname van monoamines gevonden, maar veel zwakker dan bij de eerder genoemde groepen. Van trazodon wordt aangenomen dat de stof zelf of een metaboliet ervan werkt als een agonist op één van de relevante 5-HT receptoren. Als bijwerking van deze twee stoffen is priapisme (aanhoudende, vaak pijnlijke erectie zonder geslachtelijk verlangen) vermeld (Cower, 1998). Mianserine is voornamelijk een presynaptische α_2 adrenerge antagonist. Blokkade van de presynaptische α_2 adrenerge receptor resulteert in een verhoogde afgifte van noradrenaline. Daarnaast is mianserine een potente 5-HT_2 histaminerge H_1 receptor-antagonist. Het hieraan verwante mirtazepine wordt gezien als een antagonist voor 5-HT_2 en 5-HT_3 receptoren met aan de werking bijdragende effecten als α_2-adrenerge antagonist, leidend tot een verhoogde afgifte van noradrenaline. Deze noradrenaline stimuleert de α_1 receptor, presynaptisch gelegen op serotonine neuronen, leidend tot een verhoogde afgifte van serotonine. Gerapporteerde bijwerkingen van mianserine zijn onder meer slaperigheid en afwijkingen van het bloedbeeld (Reynolds, 1993), en die van mirtazepine zijn droge mond, slaperigheid, verhoogde eetlust en gewichtstoename (Cower, 1998).

De vijf bovengenoemde groepen geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de indicatie: episode van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken (hiermee worden bedoeld de kenmerken volgens de DSM-IV, zie inleiding). Daarnaast bestaat nog de volgende groep van producten, de stemmingsstabilisatoren.

Lithiumzouten en andere stemmingsstabilisatoren

Lithiumzouten worden vanaf de 50-er jaren voornamelijk gebruikt bij manisch depressieve patiënten en indien chronische behandeling nodig is. Lithiumcarbonaat is geregistreerd voor de indicaties: behandeling van de manische fase van een bipolaire stoornis, profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en voorkoming van herhaalde unipolaire depressieve episodes. Het werkingsmechanisme van lithium is niet bekend, er is wel gesuggereerd dat er een interactie zou zijn van Li^+ met het transport van andere kationen (zoals Na^+, K^+) over de celmembraan van zenuwcellen (Baldessarini, 1996). Als bijwerkingen zijn ondermeer gerapporteerd: stoornissen van het maag-darmkanaal (Reynolds, 1993), geheugenstoornissen, verminderde creativiteit, Creutzfeldt-Jacob-achtig syndroom, hypo- en hyperthyroïdie, hypercalcemie met of zonder parathyroid adenomen, toegenomen urinevolume en urine β_2 -microglobuline, verminderde gevoeligheid van de retina, huidaandoeningen en erectieproblemen (Schou, 1998).

Andere stemmingsstabilisatoren zijn carbamazepine en valproaat. Vooral carbamazepine wordt vaak als alternatief voor lithium toegepast. Het gebruik van deze stof als anti-epilepticum heeft al veel ervaring opgeleverd voor wat betreft de lange-termijneffecten. Ook valproaat is een anti-epilepticum dat in deze zin wordt toegepast (Calabrese et al., 1995).

Fytotherapeutica

Onbekend is hoeveel gebruik wordt gemaakt van producten op basis van *Hypericum perforatum*, het sint-janskruid. Het is reeds een lang bestaand kruidengeneesmiddel dat elders in Europa officieel voor de toepassing bij milde depressie is geregistreerd. In enkele onderzoeken zou zijn gebleken dat het effectiever is dan placebo (zie ook *hoofdstuk 8 van deel B*). De vergelijking met de klassieke tricyclische antidepressiva is veel moeilijker, omdat in de gepubliceerde studies steeds een te lage dosis hiervan is gebruikt, waardoor de effectiviteit van deze middelen is onderschat (Kim et al., 1999). Producten op basis van sint-janskruid zijn in Nederland dan ook nooit als geneesmiddel geregistreerd. In Duitsland is geschat dat 25% van de populatie die in 1997 met antidepressiva werd behandeld, een product op basis van *Hypericum perforatum* kreeg voorgeschreven (Müller & Kasper, 1997).

Geconcludeerd kan worden dat de werkzaamheid van de verschillende antidepressiva niet veel verschilt. Wel zijn er verschillen qua bijwerkingsspectrum. Zo kunnen met name de tricyclische antidepressiva soms ernstige bijwerkingen veroorzaken, waardoor ze voor bepaalde patiëntengroepen (bijvoorbeeld patiënten met cardiovasculaire afwijkingen, sommige ouderen) minder geschikt zijn. Als sedatie nodig is, zijn mianserine of mirtazapine geschikte keuzes. De SSRI's zijn bij overdosering minder schadelijk dan de tricyclische antidepressiva en daarom bij patiënten met suïcideneigingen geschikter dan de laatstgenoemde.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij depressie

Tabel 7.1 geeft een overzicht van antidepressiva die momenteel op de Nederlandse markt zijn en van het jaar van registratie in Nederland (exclusief moclobemide, dat in 1991 werd geregistreerd en de lithiumzouten, die in 1971 zijn geregistreerd). Uit *tabel 7.1* blijkt dat de laatste tien jaar geen nieuwe tricyclische antidepressiva zijn geregistreerd en dat er voornamelijk stoffen in de groepen SSRI's en overige antidepressiva zijn bij gekomen.

Tabel 7.1: Antidepressiva met jaar van registratie[a] (Bron: DATHUG-ACBG).

TCA's	Jaar	SSRI's	Jaar	SNRI's	Jaar	Overige anti-depressiva	Jaar
imipramine	1963	fluvoxamine	1985	venlafaxine	1994	mianserine	1975
amitriptyline	1963	fluoxetine	1989			trazodon	1983
trimipramine	1963	paroxetine	1991			mirtazapine	1994
nortriptyline	1964	sertraline	1994			nefazodon	1997
clomipramine	1968	citalopram	1997				
doxepine	1969						
maprotiline	1974						
dosulepine	1983						
desipramine	1988						

a) Indien als jaar van registratie 1963 is vermeld, was de stof meestal al vóór 1963 op de markt (registratie van geneesmiddelen heeft in Nederland plaats gevonden vanaf 1963).

Verschillende van de markt teruggetrokken of in onbruik geraakte middelen zijn niet vermeld in *tabel 7.1*. Zoals hierboven vermeld zijn in de afgelopen decennia de irreversibele MAO-remmers wegens hun ernstige risico op interactie met voedselbestanddelen meer en meer vervangen door andere producten. Ook nomifensine en zimeldine zijn al lang geleden wegens ernstige bijwerkingen van de markt teruggetroken. Daarnaast zijn de TCA's dibenzepine en opipramol, alsmede de combinatiepreparaten met amitriptyline vanwege veranderende therapeutische inzichten in onbruik geraakt. Opipramol is in 1998 van de markt gehaald, nadat het nog enige jaren min of meer als anxiolyticum was geregistreerd en niet meer als antidepressivum.

7.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10) jaar

Evaluatie toekomstverwachtingen uit het verleden

Voor de medicamenteuze behandeling van depressie zijn in het verleden toekomstverwachtingen opgesteld (STG, 1993). Uit een vergelijking van de verwachtingen toen en de feitelijke ontwikkelingen in de periode 1993-1999 volgt dat de introductie van mirtazapine, sertraline, citalopram en venlafaxine werden voorzien. Alleen nefazodon werd niet genoemd.

Verder kan bij de stoffen die in het STG-rapport worden genoemd en die per eind 1999 (nog) niet geregistreerd zijn, het volgende commentaar worden gegeven:

- de dopamine heropnameremmer bupropion
Bupropion is reeds vanaf 1976 in de Verenigde Staten in de handel als antidepressivum, maar blijkt in de normale tabletvorm een groot risico op convulsies (stuipen, toevallen) te geven. Met een nieuwe langzame-afgifte vorm kan blijkbaar dit probleem worden overwonnen. Ondertussen is uit 'serendipiteit' gebleken dat het middel bruikbaar kan zijn bij mensen die willen stoppen met roken. Hiervoor is het eind 1999 in een groot aantal landen in Europa, waaronder Nederland, geregistreerd (zie ook *hoofdstuk 9 van deel A*).

- stoffen ter blokkering en activering van de receptoren van serotonine
Hierbij gaat het om de 5-HT_{1A}-agonisten gepiron, ipsapiron, zalaspiron en flesinoxan, de 5-HT_2-receptorantagonist ritanserine en de 5-HT_3-antagonisten ondansetron en tropisetron. De ontwikkeling van ipsapiron en flesinoxan is inmiddels gestopt om verschillende redenen, terwijl gepiron nog wel wordt onderzocht. Ritanserine wordt ook niet meer onderzocht omdat de klinische resultaten tegen vielen. Tropisetron en andere 5-HT_3-antagonisten (ondansetron, granisetron) zijn als anti-emeticum (anti-braakmiddel) geregistreerd, maar de ontwikkeling als antidepressivum is stopgezet vanwege een te gering klinisch effect. Wel blijkt een relatief groot deel van de nog in ontwikkeling zijnde potentieel nieuwe antidepressiva te behoren tot de 5-HT_{1A}-, 5-HT_2- en 5-HT_3-agonisten en 5-HT_3-antagonisten (zie hierna).

Milnacipran is een stof met zowel 5-HT- als noradrenaline-opnameremmende eigenschappen. Milnacipran is nog in fase 3 van de ontwikkeling.

- middelen die aangrijpen op $GABA_B$-receptoren
De $GABA_B$-agonist L-baclofen bleek niet effectief te zijn bij depressie. Van deze categorie werd geen informatie gevonden die erop wijst dat ze nog steeds in ontwikkeling zijn.

- nieuwe introducties van selectieve MAO-A-remmers
Befloxatone is een nieuwe reversibele MAO-A remmer, waarvan de toepassing als antidepressivum nog (klinisch) onderzocht wordt (Rosenzweig et al., 1998). Ook het oudere brofaromine uit deze categorie krijgt nog steeds aandacht, deels als anxiolyticum en deels bij depressie.

Het lijkt erop dat de nieuwe stoffen die op dit moment in ontwikkeling zijn, vooral in de klasse van de overige antidepressiva vallen. De meeste van deze stoffen werken via de serotonine receptoren, zoals gepiron en flibanserine, mogelijk ook reboxetine(5-HT_{1A}-receptorantagonisten en -agonisten, 5-HT_{2B}-antagonisten en -agonisten, 5-HT_{2C}-agonisten) (Pharma Business, 1998). Daarnaast zijn er nog kandidaten in de categorie van de MAO-A remmers, zoals brofaromine en befloxatone.

Verder worden er transdermale formuleringen (pleisters) en orale formuleringen met vertraagde afgifte (once-daily preparaten) ontwikkeld, met bekende en nieuwe stoffen.

Dit zijn dus ontwikkelingen gericht op een verbeterde toepassing en/of grotere gebruikers-vriendelijkheid van deels reeds bestaande stoffen. Ook zijn er preparaten (met reeds geregistreerde werkzame stoffen) in ontwikkeling voor toepassing bij kinderen, dus gericht op uitbreiding van de leeftijdsgroep waarin toepassing mogelijk is.

De ontwikkeling van nieuwe antidepressiva lijkt momenteel vooral gericht op het bereiken van een gunstiger verhouding tussen therapeutische effecten en bijwerkingen en niet zozeer op het vinden van fundamenteel nieuwe middelen. Een probleem bij het ontwikkelen van echt nieuwe producten is dat er eigenlijk nog onvoldoende inzicht bestaat in de aan depressie ten grondslag liggende pathofysiologische processen, waardoor gerichte ontwikkeling van nieuwe stoffen niet mogelijk is (Garattini et al., 1998; Nestler, 1998).

Een mogelijke toekomstige ontwikkeling is die van antidepressiva die werken als analoga of antagonisten van peptide hormonen. Als voorbeeld kunnen genoemd worden enkele in een nog vroeg ontwikkelingsstadium verkerende neuropeptide (ant)agonisten. Een van de ontwikkelende bedrijven claimt een snellere inzet van de werking en minder neveneffecten van een CRF-analogon. CRF staat voor corticotropin releasing factor, een in de hypothalamus (een hersendeel) geproduceerd peptide hormoon, dat de afgifte van een bijnierschors stimulerend peptide hormoon (ACTH = adrenocorticotroop hormoon) door de hypofyse stimuleert. Dit hormoon lijkt een vrij cruciale rol in de pathofysiologie van depressieve patiënten te vervullen. Verder is een antidepressief effect gerapporteerd van een centrale Substance P receptor antagonist (Kramer et al, 1998). Een vervolgonderzoek heeft dit effect niet bevestigd, de reden waarom de fabrikant besloten heeft het onderhavige product te laten vallen, maar toch een meer potent product verder te ontwikkelen. Voor deze categorieën peptide-agonisten en -antagonisten wordt vooral gedacht aan lipofiele non-peptide-achtige verbindingen, omdat deze beter de bloed-hersenbarrière zullen passeren (Berman & Charney, 1999).

7.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Het ligt voor de hand te vermoeden dat er in de toekomst meer pogingen zullen komen analoga en antagonisten van endogene stoffen (o.a. peptiden) en van nieuw ontdekte receptoren (bijvoorbeeld bepaalde G proteïne gekoppelde receptoren) te ontwikkelen. Nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire biologie, zoals het vinden van nieuwe receptoren of neurotrofe factoren, zoals de tachykinines, zouden in theorie kunnen leiden tot het vinden van nieuwe mogelijkheden tot het behandelen van depressie (Nestler, 1998). Het is echter niet mogelijk concretere verwachtingen voor lange-termijnontwikkelingen op dit gebied te formuleren. Gelet echter om de omvang van de aangedane populatie is de aandacht voor deze populatie groot, omdat het zo'n grote 'markt' is.

7.2 Toekomstige farmacotherapie bij depressie: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

7.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van depressie zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voor de komende 10 jaar worden voorzien, teweeg kunnen brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziekjaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal personen met depressie in Nederland. De prevalentie van depressie is ontleend aan bevolkingsonderzoeken (zie *tabel 7.2*).

Het aantal personen met depressie op 1-1-2000 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 7.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 504.200 (172.300 mannen en 331.900 vrouwen). Wij zullen de prevalentie gevonden in bevolkingsonderzoek hanteren voor de berekening van het aantal ziekejaarequivalenten, zoals ook is gedaan in de VTV uit 1997. De prevalentie van depressie in huisartsenregistraties

Tabel 7.2: Maandprevalentie van depressie (per 1.000 personen) voor de bevolking van 13 jaar en ouder naar geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Bijl & De Rijk, 1997).

	Mannen	Vrouwen
Depressieve stoornis (13 jaar en ouder)	16,2	31,6
Dysthyme stoornis[b] (13-64 jaar)	9,5	20,3

a) gebaseerd op een onderzoek naar psychische stoornissen onder adolescenten van 13-18 jaar (Verhulst et al., 1997), het NEMESIS-onderzoek bij 18-64 jarigen (Bijl et al., 1997) en het LASA-onderzoek onder 55-85 jarigen (Beekman et al., 1997).
b) chronische stoornis (minimaal 2 jaar), maar zich minder extreem uitend dan de depressieve stoornis.

is aanzienlijk lager: 3,5 per 1.000 mannen en 6,7 per 1.000 vrouwen (Maas et al., 1997). Het aantal personen met depressie volgens huisartsenregistraties bedraagt per 1-1-2000 ongeveer 85.000.

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. Voor depressie is onderscheid gemaakt in vier ernststadia: licht, matig, ernstig en met psychose. De indeling licht/matig/ernstig/psychotisch is gebaseerd op de ernst van de symptomen. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor depressie is de indeling weergegeven in *tabel 7.3*.

Tabel 7.3: Ernststadia van depressie met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
licht	70	0,86 (0,81-0,91)
matig	23	0,65 (0,57-0,73)
ernstig	6	0,24 (0,03-0,44)
met psychose[a]	1	0,17 (0,08-0,25)

a) met wanen en/of hallucinaties.

Het aantal ziektejaarequivalenten voor depressie op basis van bovenstaande gegevens bedraagt: 117.200 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 83.600-151.100).
Gegevens van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, die beschikbaar zijn tot en met 1997, laten recentelijk een toename in de incidentie en prevalentie van depressie zien. Deze toename in het bij de huisarts bekend aantal depressieve patiënten, hoeft echter geen weerspiegeling te zijn van de trend in prevalentie op bevolkingsniveau.

Nieuwe middelen die na 1997 beschikbaar zijn gekomen voor de behandeling van depressie zijn nefazodon en citalopram. Deze middelen zijn vergelijkbaar met andere antidepressiva die al voor die tijd beschikbaar waren (Baldwin et al., 1996; Feiger et al., 1996; Haffmans et al., 1996). Het kan worden verondersteld dat deze middelen geen noemenswaardige veranderingen in de prevalentieverdeling over de ernststadia en/of wegingsfactoren teweeg hebben gebracht.

Gevolgen van de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Nieuwe middelen die werken volgens reeds toegepaste mechanismen

De pathofysiologische processen die ten grondslag liggen aan depressie zijn nog steeds niet volledig opgehelderd. Dit maakt een doelgerichte ontwikkeling van nieuwe therapeutica voor de aandoening moeilijk. Op korte tot middellange termijn (2000-2010) zullen de meeste nieuwe middelen die op de markt verschijnen voortborduren op de werkingsprincipes van de middelen uit de klassen SSRI's en 'overig': interactie met

prikkeloverdracht die door monoamines (serotonine, dopamine en noradrenaline) gemedieerd wordt. Ontwikkelingen die op dit gebied lopen zijn (McConville et al., 1998):
- agonisten en antagonisten van diverse serotonerge receptoren (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B},5-HT_3);
- agonisten of antagonisten van dopamine receptoren;
- heropnameremmers van de diverse monoamines (serotonine, dopamine, noradrenaline);
- alfa-2-antagonisten en
- nieuwe MAO-remmers.

- Wie heeft er baat bij?
Het doel van deze ontwikkelingen is met name het vinden van middelen met een betere balans tussen werking en bijwerkingen. Daarnaast hoopt men middelen te vinden waarmee therapie-resistente patiënten geholpen kunnen worden. Mensen die baat zullen hebben bij deze nieuwe middelen zijn dus de patiënten die momenteel hinder ondervinden van bijwerkingen en de patiënten die niet reageren op de bestaande medicatie, de therapie-resistente patiënten.

Twintig tot veertig procent van de patiënten reageert niet voldoende op behandeling met antidepressiva, daarnaast stopt nog eens 10-20% van de reagerende patiënten de behandeling vanwege het optreden van bijwerkingen (Lader, 1996). Circa 45-75% van de depressieve patiënten is dus geholpen bij behandeling met de thans beschikbare middelen. De overige 25-55% zal dus mogelijk baat hebben bij de boven beschreven middelen. Daarnaast is er een gedeelte van de patiënten, dat momenteel wel reageert op de therapie maar deze niet stoppen ondanks het optreden van bijwerkingen, dat ook baat heeft bij deze nieuwe middelen.

- Wat zijn de gevolgen?
Wanneer er meer therapie-resistente patiënten succesvol behandeld kunnen worden en minder patiënten de behandeling stoppen als gevolg van het optreden van bijwerkingen zal de algehele ziekte-ernst afnemen door een verschuiving over de ernststadia richting de lagere klassen. Er zullen echter altijd patiënten over blijven waarbij ook de nieuwe middelen niet goed werken. Wij achten het plausibel dat 10-20% van de 25-55% van de patiënten die baat kan hebben bij de behandeling ook daadwerkelijk een verbetering van de symptomen bereikt en naar een lager ernststadium verschuift. In totaal zullen dus 2,5-11% van de patiënten van het respectievelijk ernstige naar het matige, respectievelijk het matige naar het lichte ernststadium verschuiven. Patiënten die lijden aan depressie met psychose hebben niet specifiek baat bij deze nieuwe middelen. De relatieve prevalentie van dit ernststadium zal gelijk blijven.

De patiënten die thans wel antidepressiva gebruiken, ondanks eventuele bijwerkingen zullen, wanneer zij overschakelen op middelen met minder bijwerkingen, een verhoging van de kwaliteit van leven ondervinden, welke leidt tot een verhoging van de wegingsfactoren. Dit zal het geval zijn bij patiënten uit alle ernststadia. Tijdens de expertmeeting werd slechts een geringe verhoging van de wegingsfactoren plausibel geacht. Wij modelleren een verhoging van alle wegingsfactoren van 0-2 procentpunten (0 procentpunt in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten

in de lage variant).

Alle bovengenoemde verschuivingen zullen onmiddellijk na het op de markt komen van deze middelen (2000-2010) plaatsvinden.

II. Middelen met een grotere gebruikersvriendelijkheid

De tweede toekomstverwachting die in *paragraaf 7.1.3* wordt beschreven is de ontwikkeling op korte termijn (2000-2005) van preparaten met een grotere gebruiksvriendelijkheid. Het betreft transdermale formuleringen en orale preparaten met vertraagde afgifte. Het voordeel van middelen met een vertraagde afgifte is dat ze slechts een maal per dag ingenomen hoeven te worden. Van amitriptyline en venlafaxine zijn momenteel al dergelijke formuleringen in Nederland beschikbaar. Op korte termijn worden deze ook van andere antidepressiva verwacht. Het voordeel van transdermale formuleringen is dat deze ook gebruikt kunnen worden door patiënten die problemen hebben met slikken (Scott et al., 1999).

- Wie heeft er baat bij?

Alle depressieve patiënten die het onaangenaam vinden meerdere malen per dag medicatie te moeten gebruiken en alle patiënten die moeite hebben met het nemen van orale medicatie hebben baat bij deze ontwikkelingen.

- Wat zijn de gevolgen?

De grotere gebruiksvriendelijkheid van deze preparaten die middelen bevatten die reeds op de markt zijn, kunnen de kwaliteit van leven van de depressieve patiënten verhogen bij een vergelijkbare werkzaamheid. Dit heeft tot gevolg dat er een stijging in de wegingsfactor kan plaatsvinden bij een gelijkblijvende prevalentieverdeling over de ernststadia. Tijdens de expertmeeting werd slechts een minieme verbetering plausibel geacht, welke een verschuiving tot gevolg heeft die kleiner is dan de verhoging van de wegingsfactor die door de nieuwe middelen onder punt I teweeg kan worden gebracht.

Wij modelleren een verhoging van de wegingsfactoren van alle ernststadia van 0-1 procentpunt (0 procentpunten in de hoge variant, 0,5 procentpunt in de middenvariant en 1 procentpunt in de lage variant). Deze verschuiving zal onmiddellijk optreden na het beschikbaar komen van de nieuwe preparaten (2000-2005).

III. Antidepressiva met nieuwe werkingsmechanismen

Tot op heden hebben zoekstrategieën voor nieuwe antidepressiva zich vrijwel uitsluitend gericht op middelen die werken op de monoamine-receptoren, met name die van serotonine en noradrenaline. Recentelijk is hier echter een aantal aandachtsgebieden bijgekomen.

Ten eerste is er de hypothese dat bij depressie de regulatie van de hypothalamus/hypofyse/bijnier-as verstoord is, en dat herstel van de regulatie leidt tot de genezing van de depressie. Middelen die voor dit herstel in ontwikkeling zijn, zijn onder andere CRF-antagonisten en glucocorticoïde-antagonisten (Murphy, 1997; Nestler, 1998).

Een tweede nieuw onderzoeksgebied is dat van de substance P antagonisten. Dit naar aanleiding van de toevallige ontdekking van de antidepressiva-eigenschappen van het middel MK-896, dat eigenlijk in ontwikkeling was als pijnstiller (Nutt, 1998). Nieuwe

antidepressiva uit deze hoek zijn op middellange tot lange termijn te verwachten (2005-2015).

- Wie heeft er baat bij?
Patiënten die hierbij baat kunnen hebben zijn, evenals bij de ontwikkeling van nieuwe antidepressiva die werken volgens reeds toegepaste principes, patiënten die onvoldoende reageren op de beschikbare middelen en patiënten die last hebben van bijwerkingen van bestaande middelen.

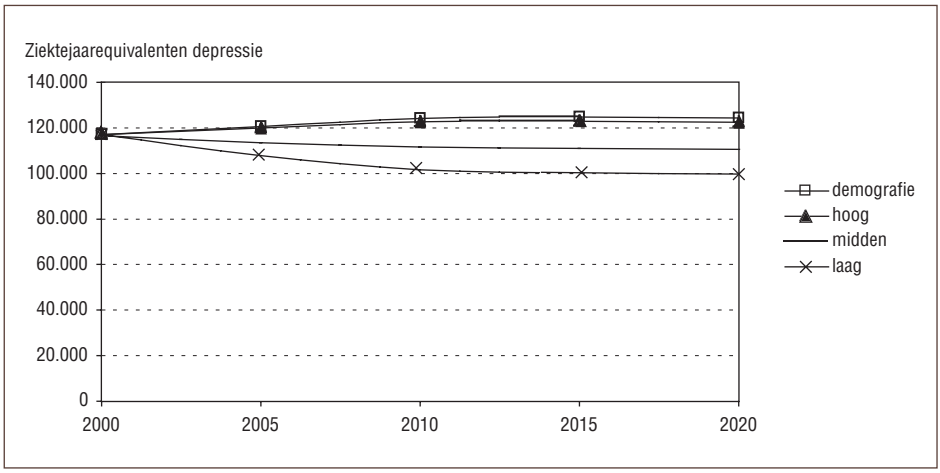
De bovengenoemde substance-P antagonist heeft in klinisch onderzoek bewezen even effectief te zijn als de SSRI paroxetine (Nutt, 1998). Ook de resultaten met middelen die ingrijpen op de hypothalamus/hypofyse/bijnier-as lijken veelbelovend (Murphy, 1997).

- Wat zijn de gevolgen?
Evenals bij de ontwikkeling van de middelen onder punt I zullen er meer therapie-resistente patiënten succesvol behandeld kunnen worden en minder patiënten de behandeling stoppen als gevolg van het optreden van bijwerkingen. Hierdoor zal de algehele ziekteernst opnieuw verder afnemen en er een verschuiving over de ernststadia richting de lagere klassen plaatsvinden.

Wanneer er nieuwe middelen op de markt worden toegelaten zullen zij bewezen minstens even effectief moeten zijn als de middelen die reeds beschikbaar zijn. De effecten die deze middelen op de gezondheidstoestand van de depressieve patiënten zullen hebben, zullen dus minimaal vergelijkbaar zijn met de effecten van de nieuwe middelen onder punt I. In totaal zullen dus opnieuw 2,5-11% van de patiënten van het respectievelijk ernstige naar het matige, respectievelijk het matige naar het lichte ernststadium verschuiven. Over het bijwerkingenprofiel van deze nieuwe middelen is nog weinig bekend. Wij verwachten niet dat dit bij zal dragen aan een verhoogde kwaliteit van leven van de depressieve patiënten. Er zullen dus geen veranderingen van de wegingsfactoren plaatsvinden. De bovengenoemde verschuivingen zullen onmiddellijk na het beschikbaar komen van de nieuwe middelen optreden (2005-2015).

IV. Som van de gevolgen
Om de maximale gevolgen van de boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand in beeld te brengen worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe middelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 7.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking; zie *bijlage 7*) is er een vierde variant, die alleen de invloed



Figuur 7.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor depressie naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen.

Tabel 7.4 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de weegfactoren uit *tabel 7.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 7.1*.

Als gevolg van de demografische ontwikkelingen zal de komende 20 jaar het aantal ziektejaarequivalenten voor depressie stijgen met 6%. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van depressie kan deze toename meer dan gecompenseerd worden. Ten opzichte van 2000 vindt er een lichte afname plaats van het aantal ziektejaarequivalenten met 5% in de middenvariant. In de lage variant is de afname zelfs 15%. In de hoge variant wordt de toename van het aantal ziektejaarequivalenten geredu-

Tabel 7.4: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor depressie naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	117.200	117.200	117.200	117.200
	(83.600-151.100)	(83.600-151.100)	(83.600-151.100)	(83.600-151.100)
2005	120.700	120.300	114.200	108.200
	(86.100-155.100)	(85.700-155.100)	(79.900-148.900)	(74.000-142.700)
2010	124.300	122.900	112.300	101.800
	(88.700-160.300)	(87.500-158.600)	(77.400-147.500)	(67.400-136.500)
2015	125.100	123.100	111.600	100.300
	(89.200-161.300)	(87.600-158.900)	(76.800-146.800)	(66.100-134.700)
2020	124.600	122.700	111.300	99.900
	(88.900-160.700)	(87.300-158.400)	(76.600-146.300)	(65.800-134.300)

ceerd tot 4%. Deze afname van de ziektelast wordt voor het merendeel veroorzaakt door de toepassing van nieuwe antidepressiva die werken volgens reeds toegepaste mechanismen voor de behandeling van depressie. Dit zijn de eerste middelen die op de markt komen waarmee wellicht een gedeelte van de therapieresistente patiënten geholpen kan worden. Naarmate het arsenaal aan medicamenten voor de behandeling van depressie groeit, zullen er steeds minder therapieresistente patiënten over blijven die mogelijk baat hebben bij weer nieuwe ontwikkelingen.

7.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 7.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en geestelijke gezondheidszorg). De gevolgen zijn alleen in kwalitatieve termen beschreven, waarbij de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking buiten beschouwing wordt gelaten. Hierbij gaat het om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe. Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren (zoals nieuwe vormen van gedragstherapie). Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De totale kosten van zorg voor patiënten met depressie en angststoornissen zijn te ontlenen aan de ‘Kosten van ziekten’-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op ruim 1,3 miljard gulden. Dit komt overeen met 2,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 7.5*.

De kosten van zorg voor patiënten met depressie en met angststoornissen zijn om verschillende redenen niet goed te scheiden (de diagnoses lopen vaak door elkaar en sommige registratiesystemen geven niet de mogelijkheid om de kosten goed toe te delen aan de beide aandoeningen afzonderlijk). Een zeer grove verdeelsleutel tussen beide is dat driekwart van de kosten voor rekening komt van depressie en een kwart voor rekening van angststoornissen.
De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Tabel 7.5: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met depressie en angststoornissen in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	0,1	0,2	0,3
- verpleegdagen	70,4	169,4	239,8
- dagbehandeling	1,9	2,3	4,2
- polikliniek	20,3	41,2	61,5
Categorale ziekenhuizen	-	0,1	0,1
Huisartsenzorg	10,6	22,8	33,4
Paramedische zorg	1,4	1,4	2,8
Extramurale farmaceutische hulp	73,3	143,0	216,3
Intra- en semimurale geestelijke gezondheidszorg	220,2	459,7	679,9
Extramurale geestelijke gezondheidszorg	28,1	43,1	71,2
Verzorgingshuizen[a]	1,5	8,6	10,1
Verpleeghuizen	4,6	19,6	24,2
Totaal	*432,4*	*911,4*	*1.343,8*

a) exclusief woonkosten.

Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor extramurale farmaceutische zorg

I. Nieuwe middelen die werken volgens reeds toegepaste mechanismen

Wanneer er meerdere antidepressiva uit de klassen 'tweede generatie' en 'overig' op de markt zullen verschijnen, zullen deze een gedeelte van het marktaandeel van de andere middelen uit deze categorieën gaan overnemen. Er zal dus een verschuiving plaats gaan vinden van de oude naar de nieuwe middelen. Wanneer het met deze middelen mogelijk blijkt ook therapieresistente patiënten te behandelen, zal dat tevens leiden tot een toename in het totale volume verbruikte antidepressiva, daar er in dat geval een groter aandeel van de patiënten succesvol medicamenteus behandeld kan worden. De prijzen van de nieuwe middelen uit deze klasse zullen naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van de middelen die reeds in Nederland op de markt zijn. De volumetoename als gevolg van deze ontwikkeling zal dus leiden tot een evenredige toename in kosten van extramurale farmaceutische zorg.

II. Middelen met grotere gebruiksvriendelijkheid

Wanneer deze middelen op de markt verschijnen, zal een deel van de patiënten die momenteel antidepressiva gebruiken overstappen op deze gebruiksvriendelijkere formuleringen. Deze ontwikkeling zal naar verwachting niet leiden tot een volumetoename van de hoeveelheid gebruikte middelen per persoon. De nieuwe formuleringen zullen naar alle waarschijnlijkheid duurder zijn dan de vergelijkbare middelen die momenteel op de markt zijn. De boven beschreven verschuiving zal in dat geval leiden tot een toename van de kosten van de extramurale farmaceutische zorg, die aan depressieve patiënten besteed wordt.

III. Antidepressiva met nieuwe werkingsmechanismen
Met de uitbreiding van het therapeutisch scala voor de behandeling van depressie met deze nieuwe middelen zullen er opnieuw enkele therapieresistente patiënten medicamenteus geholpen kunnen worden. Als gevolg hiervan zal het volume aan medicijnen en de hiermee gepaard gaande kosten verder toenemen.

Deze nieuwe middelen, die een geheel nieuwe klasse antidepressiva zullen vormen, zullen naar alle waarschijnlijkheid duurder zijn dan de middelen die momenteel beschikbaar zijn voor de behandeling van depressie. Dit heeft tot gevolg dat de kosten van de extramurale farmaceutische zorg meer zullen stijgen dan alleen op basis van de volumetoename.

Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor andere zorgsectoren

I. Nieuwe middelen die werken volgens reeds toegepaste mechanismen
Doordat er steeds meer depressieve patiënten medicamenteus behandeld kunnen worden zal dit leiden tot een toename in het aantal consulten bij huisartsen en extramurale instellingen voor geestelijke gezondheidszorg (GGZ). De succesvolle behandeling van een steeds groter aandeel van de patiënten zal ook leiden tot een afname van het aantal opnamen in de intramurale GGZ-instellingen.

II. Middelen met grotere gebruiksvriendelijkheid
De verschuiving van het gebruik van oude middelen naar nieuwe meer gebruikersvriendelijke formuleringen zal evenals voor de verbruikte hoeveelheid extramurale farmaceutische zorg geen gevolgen hebben voor het volume verbruikte zorg uit de overige sectoren.

III. Antidepressiva met nieuwe werkingsmechanismen
Met de uitbreiding van het therapeutisch scala voor de behandeling van depressie met deze nieuwe middelen zullen er opnieuw enkele therapieresistente patiënten medicamenteus geholpen kunnen worden. Als gevolg hiervan zal het aantal consulten bij huisartsen en extramurale GGZ-instellingen verder toenemen. Ook zal het aantal opnamen in intramurale GGZ-instellingen door een betere behandeling van de depressieve patiënten verder afnemen.

Geconcludeerd kan worden dat met de nieuwe middelen die er voor de medische behandeling van depressie beschikbaar zullen komen, patiënten behandeld kunnen worden die geen baat hebben bij de huidige medicamenteuze behandelingsmethoden. Dit zal leiden tot een toename in de benodigde hoeveelheid farmaceutische, huisartsen- en extramurale GGZ-zorg per patiënt en een toename in de kosten die hiermee gepaard gaan. Als gevolg van de betere behandeling daarentegen zal de benodigde hoeveelheid intramurale GGZ-hulp als gevolg van spoedopnames afnemen. De gezondheidstoestand van de depressieve patiënt zal er in de toekomst naar alle waarschijnlijkheid op vooruit gaan tegen overall toenemende kosten van de gezondheidszorg.

De in deze paragraaf genoemde veranderingen als gevolg van de medisch-technologische ontwikkelingen zullen naar alle waarschijnlijkheid in het niet vallen bij de veranderingen die er plaats zullen gaan vinden als gevolg van diverse andere factoren. Tot deze factoren behoren de deskundigheidsbevordering van de behandelaars, de bevordering van protocollering van de zorg en de hierbij ondersteunende automatisering. Daarnaast speelt ook de steeds verdere vervaging tussen intra- en extramurale GGZ een belangrijke rol.

Literatuur

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders (DSM). Fourth edition. Washington DC, 1994.

Baldessarini RJ. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania. In: Hardman JG et al. (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. New York: McGraw-Hill, 1996: 431-459.

Baldwin DS, Hawley CJ, Abed RT, et al. A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate-to-severe depression. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 2): 46-52.

Beekman ATF, Deeg DJH, Tilburg TG van, et al. Depressie bij ouderen in de Nederlandse bevolking: een onderzoek naar de prevalentie en risicofactoren. Tijdschr Psychiatrie 1997; 39: 294-308.

Berman RM, Charney DS. Models of antidepressant action. J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl. 14): 16-20.

Bijl RV, Zessen G van, Ravelli A. Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek. II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 2453-2460.

Briley M. Specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). A review of their pharmacology, clinical efficacy and tolerability. Human Psychopharmacology 1998; 13: 99-111.

Calabrese JR, Bowden C, Woyshville MJ. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds.). Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press, 1995: 1099-1111.

Cower PJ. Antidepressant drugs. In: Aronson JK (ed.). Side Effects of Drugs Annual 21. Amsterdam: Elsevier, 1998: 9-15.

Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 2): 53-62.

Garattini D, Barbui C, Saraceno B. Antidepressant agents: from tricyclics to serotonin uptake inhibitors. Psychological Medicine 1998; 28: 1169-1178.

Haffmans PM, Timmerman L, Hoogduin CA. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study. The LUCIFER Group. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 157-164.

Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's Wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. J Nerv Ment Dis 1999; 187: 532-538.

Kramer MS, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central Substance P receptors. Science 1998; 281:1640-1645.

Laan JW van der, Nolen WA. Antipsychotica en antidepressiva. In: Wesseling H, Neef C (red.). Algemene Pharmacotherapie. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990: 147-173.

Lader MH. Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 2): 39-44.

McConville BJ, Chaney RO, Browne KL, Friedman L, Cottingham E, Nelson D. Newer antidepressants. Beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. Pediatr Clin North Am 1998; 45: 1157-1171.

Müller WE, Kasper S. Editorial. Pharmacopsychiatry 1997; 30 (suppl.) S71.

Murphy BE. Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. Psychoneuroendocrinology 1997; 22 (Suppl 1): S125-132.

Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. Biol Psychiatry 1998; 44: 526-533.

Nutt D. Substance-P antagonists: a new treatment for depression? Lancet 1998; 352: 1644-1646.

Pharma Business. What's in the pipeline. 1998.
Pharma Business. What's in the pipeline. 1999.
Reynolds JEF (ed.). The Extra Pharmacopoeia. 30th Edition. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
Rosenzweig P et al. Clinical pharmacology of beflozatone: a brief review. J Affect Disord 1998; 51: 305-312.
Schou, M. Lithium. In: Aronson JK (ed.). Side Effects of Drugs Annual 21. Amsterdam: Elsevier, 1998: 16-21.
Scott MA, Letrent KJ, Hager KL, Burch JL. Use of transdermal amitriptyline gel in a patient with chronic pain and depression. Pharmacotherapy 1999; 19: 236-239.
STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenario-analyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.
Verhulst FC, Ende J van der, Ferdinand RF, Kasius MC. De prevalentie van psychiatrische stoornissen bij Nederlandse adolescenten. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 777-781.

8 ANGSTSTOORNISSEN

Samenvatting

Angst is een fenomeen dat iedereen regelmatig ervaart. Wanneer angst het normale functioneren belemmert kan sprake zijn van 'stoornissen'. Er worden in de psychiatrie verschillende angststoornisssen onderscheiden, namelijk paniekstoornis, fobie, obsessieve-compulsieve stoornis, posttraumatische en acute stress-stoornis, en gegeneraliseerde angststoornis.

Op basis van bevolkingsonderzoek is geschat dat er ruim 430.000 mannan zijn met 'enige angststoornis' en bijna 877.000 vrouwen. Vooral fobieën komen veel voor. Het aantal personen met angststoornissen dat bij de huisarts bekend is, bedraagt een fractie van deze aantallen.

Paniekstoornissen en fobieën worden succesvol behandeld met selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI's), middelen die eerst als antidepressiva zijn ontwikkeld. Ook bij obsessieve-compulsieve stoornis en de posttraumatische stress-stoornis zijn het vooral de SSRI's die aangewezen zijn, alhoewel lang niet alle SSRI's hiervoor officieel zijn geregistreerd. Als de SSRI's niet voldoen zijn de klassieke antidepressiva de middelen van keus. Benzodiazepinen zijn slechts zeer beperkt bruikbaar voor deze indicaties, vaak alleen voor de eerste periode zolang de werking van de andere middelen nog niet is ingetreden.

Gegeneraliseerde angststoornissen worden wel met name behandeld met benzodiazepinen. Als de neiging tot verslaving een risicofactor is, kunnen antidepressiva met een serotonerge werking worden toegepast (SSRI's). Buspiron zal naar verwachting alleen nog een plaats behouden voor de langdurige behandeling van de gegeneraliseerde angststoornis.

Verbeteringen in de medicamenteuze behandeling van angst zijn te verwachten op de volgende manieren:

- Op korte en middellange termijn (0-10 jaar) is een bredere toepassing van bestaande middelen te verwachten, met name de antidepressiva met serotonerge werking. SSRI's zullen voor alle typen angststoornissen de middelen van eerste keus worden.
- Op de lange termijn (10-20 jaar) doen zich mogelijkheden voor op basis van de 'peptide-fysiologie', waaruit mogelijk antagonisten van Substance P en andere neurokines kunnen worden ontwikkeld.

Geconcludeerd kan worden dat er op korte en middellange termijn voor de verschillende angststoornissen bijzonder weinig nieuwe middelen worden voorzien op dit moment. Mogelijk dat op lange termijn op het terrein van de neuropeptiden resultaten kunnen worden geboekt, die resulteren in nieuwe geneesmiddelen voor angststoornissen.

De verwachting is dat een toenemend aantal personen met angststoornissen hiervoor hulp zal zoeken. De behandeling zal steeds vaker plaatsvinden met SSRI's, al dan niet in combinatie met gedragstherapie. De SSRI's hebben als groot voordeel boven de benzodiazepinen dat ze bij langdurig gebruik niet tot afhankelijkheid leiden. Een bijkomend voordeel is dat de SSRI's, in tegenstelling tot de benzodiazepinen, bij alle angststoornissen werken, waardoor de huisarts niet meer precies hoeft te differentiëren.

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat de verschuiving van benzodiazepinen naar SSRI's en de toename van de behandeling met SSRI's zal leiden tot hogere kosten voor de extramurale farmaceutisch hulp. Tevens neemt door de volumetoename en de verschuiving naar de eerste lijn de huisartsenzorg toe. Mogelijk treden er besparingen op in de ambulante tweedelijnszorg doordat de huisartsen angststoornissen vaker zelf behandelen. De extramuralisatie heeft reeds grotendeels plaatsgevonden. Er zal derhalve geen afname van de intramurale geestelijke gezondheidszorg optreden. Door de toenemende medicamenteuze behandeling zal de overige zorgvraag die wordt veroorzaakt door niet-behandelde angststoornissen afnemen.

8.1 Farmacotherapie bij angststoornissen: huidige situatie en toekomstverwachtingen

J.W. van der Laan

8.1.1 Inleiding

Angst is een fenomeen dat iedereen regelmatig ervaart. Wanneer angst het normale functioneren belemmert kan sprake zijn van 'stoornissen'. In de classificering 'angst' ('anxiety') zijn verschillende onderverdelingen aan te brengen. De meest gangbare indeling is die van de Amerikaanse 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM-IV; APA, 1994). Deze onderscheidt:

I. paniekstoornis zonder agorafobie
II. paniekstoornis met agorafobie
III. agorafobie zonder paniekstoornis in de voorgeschiedenis
IV. specifieke fobie
V. sociale fobie
VI. obsessieve-compulsieve stoornis
VII. posttraumatische stress-stoornis
VIII. acute stress-stoornis
IX. gegeneraliseerde angststoornis
X. angststoornissen tengevolge van een somatische aandoening
XI. angststoornis door een middel
XII. angststoornis niet anderszins omschreven.

De paniekstoornis manifesteert zich in aanvalsgewijze perioden van heftige bezorgdheid of angst en enkele van de volgende symptomen verschijnen dan: palpitaties (hartkloppingen), zweten, trillen en beven, het gevoel van ademnood, naar adem snakken, pijn op de borst, misselijkheid, duizeligheid, gevoelens van buiten de werkelijkheid te staan, paresthesieën (tintelen van handen en voeten), bleekheid, angst om te sterven of gek te worden, of de controle over zichzelf te verliezen (APA, 1994). Het plotselinge optreden is kenmerkend, vooral omdat er vaak geen directe aanleiding aanwezig is. De paniekstoornis wordt onderscheiden in vormen zonder of met agorafobie. Men spreekt van agorafobie als vrees bestaat voor open ruimtes en het zich bevinden in menigten, situaties van waaruit men moeilijk naar de veilige thuissituatie kan vluchten. Men is bang in het openbaar de controle te verliezen en zal deze situaties daarom willen vermijden. In zeldzame gevallen komt de agorafobie voor zonder paniekaanvallen.

Kenmerkend voor de specifieke fobie is een irrationele angst voor bepaalde objecten (zoals spinnen of slangen) of bepaalde situaties (zoals vliegen of onweer). Bij een sociale fobie bestaat er een overdreven angst voor sociale situaties of situaties waarin men prestaties moet leveren, zoals spreken in het openbaar, eten in een restaurant of in het algemeen interacties met anderen.

Een obsessieve-compulsieve stoornis wordt gekenmerkt door terugkerende en hardnekkige ideeën of gedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies), die uitgesproken leed veroorzaken en de betrokkene minimaal een uur per dag kosten of botsen met het normale gedrag, het werk en sociale activiteiten (bijvoorbeeld smetvrees).

Er is sprake van een posttraumatische stress-stoornis als iemand een traumatische gebeurtenis, zoals oorlogsgeweld, natuurrampen, criminaliteit en sexueel misbruik, heeft meegemaakt en deze met hevige emoties herbeleeft. Vaak bestaan er ook slaapstoornissen, concentratiestoornissen, prikkelbaarheid en/of affectafvlakking. Wanneer deze klachten tot vier weken beperkt blijven spreekt men van een acute stress-stoornis.

De gegeneraliseerde angststoornis wordt gekenmerkt door een aanhoudend karakter (minimaal 6 maanden) van ten minste drie van de volgende symptoomcategorieën: rusteloosheid, snel vermoeid, moeite zich te concentreren, prikkelbaarheid, spierspanning en verstoorde slaap. Het gaat om diffuse niet-objectgebonden buitensporige angst of bezorgdheid (bijvoorbeeld over de toekomst, de kinderen, het werk) die min of meer chronisch aanwezig is, zonder paniekaanvallen en zonder vermijdingsgedrag. Dit gaat veelal samen met piekeren, prikkelbaarheid, slaap- en concentratiestoornissen.

Het ontstaan van angststoornissen lijkt vooral door erfelijke factoren, alsmede door persoonlijkheidsfactoren (zoals nervositeit, depressiviteit, in stabiliteit en met name neuroticisme) en door omgevingsfactoren (zoals een problematisch ouderlijk milieu) te worden bepaald. Hoe deze kwetsbaarheidsfactoren onderling interacteren en angststoornissen losmaken, is nog een onopgeloste zaak (Sytema et al., 1999).

8.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Het geneesmiddelenaanbod voor de behandeling van angststoornissen, de anxiolytica, bestaat uit benzodiazepinen (zie *tekstblok 8.1*), buspiron (zie *tekstblok 8.2*), antidepressiva die specifiek de heropname van serotonine remmen (SSRI's; zie ook *hoofdstuk 7 van deel A*) en nog enkele overige middelen waaronder de monoamine-oxidase-remmers (MAO-remmers). MAO-remmers zijn al heel lang bekend, maar de oudere middelen zoals tranylcypromine en fenelzine zijn nooit geregistreerd als zodanig, vanwege het risico van interactie met tyramine (een bestanddeel van o.a. kaassoorten), waardoor hypertensieve crises kunnen ontstaan. Later zijn daarom MAO-remmers ontwikkeld, die specifiek zijn voor een subtype, namelijk A of B. De MAO-A specifieke remmers hebben een veel geringer risico op interactie met tyramine. Moclobemide is hiervan tot dusver de enige vertegenwoordiger die geregistreerd is.

De benzodiazepinen, buspiron en enkele antidepressiva worden voornamelijk toegepast bij de gegeneraliseerde angststoornissen, terwijl de antidepressiva met serotonerge werking werkzaam zijn gebleken bij paniekstoornis, sociale fobie en (zij het beperkt) bij de obsessieve-compulsieve stoornis en stress-stoornissen.

Tekstblok 8.1: Werkingsmechanisme van benzodiazepinen.

Neurofysiologische experimenten hebben duidelijk gemaakt dat benzodiazepinen vooral de werking van de inhibitoire (remmende) neurotransmitter g-aminoboterzuur (GABA) versterken. Doordat GABA nagenoeg overal in de hersenen voorkomt, voornamelijk in locaal inhiberende circuits is het gemakkelijk te verklaren dat benzodiazepinen indirect ook de werking van andere transmittersystemen beïnvloeden.

In 1977 werd gerapporteerd dat er bindingsplaatsen in de hersenen zijn met een hoge en specifieke affiniteit voor benzodiazepinen. De binding van benzodiazepinen aan deze bindingsplaatsen leek ook de binding van GABA aan zijn specifieke receptoren te beïnvloeden en hiermee was een verklaring op moleculair niveau gevonden voor de versterking van de werking van GABA. Er blijken drie typen GABA-receptoren te bestaan, eenvoudig weg aangeduid als GABA A-, GABA B- en GABA C-receptoren. Slechts de GABA A-receptoren worden gestimuleerd door de benzodiazepinen en deze zullen hier worden besproken.

De GABA A-receptor maakt deel uit van een ionkanaal, dat in een membraan is ingebed. Binding van GABA aan de receptor leidt tot opening van dit ionkanaal, dat selectief chloride-ionen doorlaat. Hierdoor vindt hyperpolarisatie van de membraan plaats en dientengevolge remming van de neuronale activiteit. Ruwweg zijn twee grote klassen GABA-A-receptoren te onderscheiden, nl. type I en type II, ook wel aangeduid als w1 en w2. Benzodiazepinen hebben een gelijke affiniteit voor beide typen receptoren. Type I receptoren komen voor in het centraal zenuwstelsel, met een hoge concentratie in het cerebellum (de kleine hersenen), maar ze zijn schaars in het ruggemerg. Type II receptoren komen o.a. voor in ruggemerg, hippocampus en striatum, maar niet in het cerebellum. Beide typen zijn aanwezig in de cortex. Tot dusver is het echter moeilijk om de klinische betekenis van het verschil tussen type I en type II receptoren vast te stellen.

Door binding van de benzodiazepinen aan de receptor wordt de binding van GABA gestimuleerd. Hierdoor wordt de eiwitstructuur van het receptorcomplex zodanig beïnvloed dat het chloridekanaal vaker openstaat; er treedt hyperpolarisatie op en derhalve verminderde exciteerbaarheid van het postsynaptisch membraan.

Tekstblok 8.2: Werkingsmechanisme van buspiron.

Het precieze werkingsmechanisme van buspiron is niet bekend, vooral ook omdat het middel tal van interacties toont met de neurotransmittersystemen van serotonine, noradrenaline, acetylcholine en dopamine. Het anxiolytische effect lijkt vooral gemedieerd door partiële stimulatie van 5HT-1A-serotoninereceptoren terwijl mogelijk een lichte activering van het noradrenerge systeem leidt tot afwezigheid van sedatie en zelfs tot een lichte activering. Het zou ook kunnen werken als presynaptische dopamine-agonist. Daarbij heeft buspiron geen direct effect op benzodiazepine of GABA-receptoren. Buspiron wordt echter ook sterk gemetaboliseerd en er is wel gesuggereerd dat de metabolieten 5-hydroxybuspiron en 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (1-PP) belangrijk bijdragen aan de werking. Recente gegevens met betrekking tot 1-PP doen hier echter aan twijfelen.

Paniekstoornis

De behandeling van de paniekstoornis met en zonder agorafobie is gericht op de vermindering van de frequentie en de ernst van de paniekaanvallen, maar ook een vermindering van de anticipatieangst en het vermijdingsgedrag is van belang voor het succes van de therapie. Middelen van eerste keus zijn de SSRI's vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel en de veiligheid bij overdosering. De werkzaamheid van de in Nederland op de markt zijnde SSRI's citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline, is aangetoond voor deze indicatie (Van Balkom et al., 1998), hoewel in Nederland alleen paroxetine voor deze indicatie een registratie heeft.

Bij onvoldoende respons op of het niet verdragen van een SSRI komen de TCA's (tricyclische antidepressiva) clomipramine en imipramine in aanmerking, die echter meer bijwerkingen en een groter risico bij overdosering met zich brengen. Alleen clomipramine heeft een registratie voor paniekstoornissen. Indien ook de TCA's niet het gewenste resultaat hebben, zijn benzodiazepinen en MAO-remmers middelen van derde keus (Van Balkom et al., 1998).

Over de werkzaamheid van benzodiazepinen bij paniekstoornissen is veel discussie geweest. Van alprazolam, clonazepam en lorazepam is de effectiviteit bij paniekstoornissen vastgesteld. Waarschijnlijk zijn ook andere middelen bij hoge doses eveneens werkzaam. Een groot nadeel is dat benzodiazepinen in deze doseringen niet geschikt zijn voor voortgezet gebruik, omdat ze tot een hoge mate van afhankelijkheid leiden. Benzodiazepinen komen daarom alleen in aanmerking als tijdelijk adjuvans bij de behandeling met een serotonerg antidepressivum gedurende de eerste twee weken indien sprake is van hevige angst.

Oudere MAO-remmers, zoals fenelzine en tranylcypromine (die een tyramine-arm dieet noodzakelijk maken), zijn ondanks hun ongeregistreerde status in de 70-er jaren toegepast, terwijl het recentere moclobemide, een MAO-A-remmer, voor deze indicatie niet is onderzocht.

Naast de medicamenteuze behandeling kan ook cognitieve gedragstherapie een plaats hebben in de behandeling van patiënten met een paniekstoornis.

Sociale fobie

De behandeling van een patiënt met een sociale fobie bestaat in het algemeen uit cognitieve gedragstherapie en/of farmacotherapie.

Bij specifieke sociale fobieën, zoals spreekangst of podiumvrees, is een kortdurende farmacotherapie meestal voldoende, bijvoorbeeld in de vorm van een β-blokker of een benzodiazepine. De β-blokkers atenolol en propranolol verminderen de lichamelijke symptomen, zoals trillen, transpireren, hartkloppingen en blozen. Het zijn middelen van eerst keus bij de specifieke sociale fobieën (Van Balkom et al., 1998). Ook benzodiazepinen zijn werkzaam, meestal in redelijk lage doseringen, zoals oxazepam. Bezwaren tegen het gebruik van een benzodiazepine zijn de inductie van sedatie, waardoor de prestatie als zodanig wordt beïnvloed. Tevens is er een grote kans op terugval bij het staken van de toediening van benzodiazepinen. Bij langduriger gebruik is er het risico van het ontstaan van afhankelijkheid.

Een specifieke sociale fobie kan ook overgaan in een gegeneraliseerde vorm. In dit geval is de toepassing van SSRI's meer geïndiceerd. Vooral fluvoxamine en paroxetine zijn in dit opzicht onderzocht (Van Balkom et al., 1998). Naast vermindering van de sociale angst leiden deze middelen ook tot vermindering van het sociale vermijdingsgedrag.

Indien een SSRI niet het gewenste resultaat heeft, kan een MAO-remmers worden geprobeerd. Moclobemide is voor deze indicatie onderzocht. Na een tweetal positieve studies is recent gebleken dat moclobemide niet effectief is bij de sociale fobie. Voor wat betreft eventuele nieuwe middelen kan gewezen worden op een andere MAO-A specifieke remmer brofaromine. Ook dit middel is effectief op verschillende scoringsschalen

(Den Boer & Westenberg, 1995). Tot dusver is het middel echter niet geregistreerd.

Benzodiazepinen worden niet aangeraden ter behandeling van de gegeneraliseerde sociale fobie vanwege de nadelen, al is van clonazepam wel een gunstig effect beschreven bij deze indicatie (Van Balkom et al., 1998).

Obsessieve-compulsieve stoornis

De obsessieve-compulsieve stoornis is na verslavingen, stemmingsstoornissen, en fobieën de vierde belangrijkste psychiatrische aandoening. De effectiviteit van antidepressiva die de heropname van serotonine remmen, zoals clomipramine en de SSRI's fluvoxamine, sertraline, fluoxetine en paroxetine, is het best gedocumenteerd bij de obsessieve-compulsieve stoornis (Van Balkom et al., 1998), hoewel slechts voor fluvoxamine en paroxetine deze indicatie officieel aanvaard is door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Voor de behandeling van de obsessieve-compulsieve stoornis worden over het algemeen hogere doseringen gebruikt dan bij depressies, waardoor er hoge uitvalspercentages zijn ten gevolge van de bijwerkingen. Na het staken van de behandeling komen de klachten vrijwel volledig terug (Ziekenfondsraad, 1999). Voorspellende variabelen voor het succes van de behandeling zijn niet bekend. Gemiddeld reageert ongeveer de helft van de behandelde patiënten op de medicatie, waarbij pas na drie maanden of later het maximale effect wordt bereikt.

Er kan sprake zijn van belangrijke co-morbiditeit, bijv. een ticstoornis of een psychotische stoornis. Wanneer de SSRI's onvoldoende effect sorteren wordt vaak overgegaan op het klassieke antidepressivum clomipramine, eventueel met de toevoeging van een antipsychoticum.

Bij de obsessieve-compulsieve stoornis is er ook een groot aanbod mogelijk van gedragstherapie (Van Balkom et al., 1994), waarbij de betrokkene wordt blootgesteld aan de bedreigende situatie en wordt gestimuleerd om de dwangrituelen te staken.

Posttraumatische stress-stoornis

De behandeling van de posttraumatische stress-stoornis (PTSS) kan voornamelijk gericht zijn op het verminderen van de meest storende symptomen, waardoor weer zoveel mogelijk een normaal leven mogelijk is. Daarnaast kan verwerking van het trauma het doel van de therapie zijn. Farmacotherapie kan daarbij ondersteunend werken. De keuze van het geneesmiddel is afhankelijk van het 'doel'-symptoom dat men wenst te behandelen, zoals angst, slaapstoornissen of obsessieve herbelevingen.

Benzodiazepinen zijn weinig effectief bij deze stoornis en juist het 'rebound'-fenomeen kan heel storend zijn bij toepassing van deze klasse. Voor de SSRI's fluoxetine en sertraline is in onderzoek effectiviteit aangetoond, maar ook voor fluvoxamine en paroxetine is werkzaamheid waarschijnlijk. Dit zijn duidelijk middelen van eerste keus (Van Balkom et al., 1998). Ook hier geldt echter dat deze middelen officieel in Nederland (nog) niet zijn geregistreerd voor deze toepassing. De toe te passen dosering ligt op hetzelfde niveau als voor een depressie of iets hoger. Ook bij co-morbiditeit in de vorm van middelenmisbruik zijn SSRI's effectief. Een voorgeschiedenis van traumatisering

op de kinderleeftijd is echter negatief gecorreleerd met respons op farmacotherapie (Van Balkom et al., 1998).

Tricyclische antidepressiva (clomipramine, imipramine en desipramine) zijn effectief gebleken in het verminderen van algemene PTSS-symptomen, maar worden vanwege het risico op overdosering en het bijwerkingenprofiel bij hoge doseringen duidelijk gezien als tweede keus.

Er zijn case-reports en open studies die aangeven dat stemmingstabilisatoren zoals lithium, carbamazepine en natriumvalproaat bruikbaar zijn bij de behandeling van symptomen zoals affectieve instabiliteit, woede en controleproblemen. Over de duur van de behandeling zijn geen onderzoeksgegevens, maar klinische ervaring wijst uit dat dit eerder maanden tot jaren is dan weken (Van Balkom et al., 1998).

Gegeneraliseerde angststoornis

De gegeneraliseerde angststoornis is het klassieke indicatiegebied voor benzodiazepinen. Bij andere angststoornissen (zie boven) hebben benzodiazepinen nauwelijks toepassing gevonden, behalve als tijdelijk hulpmiddel in het begin van de behandeling. Bij gegeneraliseerde angststoornis wordt een hoge co-morbiditeit met zowel andere angststoornissen als met stemmingsstoornissen gevonden (Ormel et al., 1995). De behandeling van de gegeneraliseerde angststoornis is symptomatisch. De 'geneesmiddelen' zijn in feite alleen van nut om een vicieuze cirkel te doorbreken, waardoor de patiënt toegankelijker kan worden voor cognitieve gedragstherapie.

De volgende benzodiazepinen zijn als anxiolyticum geregistreerd: alprazolam, bromazepam, chloordiazepoxide, clobazam, clorazepinezuur, diazepam, ketazolam, lorazepam, medazepam, nordazepam, oxazepam en prazepam (zie *tabel 8.1*). Al deze benzodiazepinen tonen in de klinische praktijk kwalitatief dezelfde farmacologische werkzaamheid. Mogelijke verschillen in anxiolytische, sedatieve, anticonvulsieve, spierverslappende en slaapbevorderende eigenschappen zijn niet aangetoond. Individuele patiënten hebben verschillende gevoeligheid voor de diverse middelen. De achtergrond hiervan is onbekend. De verschillen tussen de middelen zijn meer van farmacokinetische aard. De verschillende benzodiazepinen onderscheiden zich in snelheid van inwerkingtreding, werkingsduur en interacties (Van der Laan, 1999; Ziekenfondsraad, 1999).

Benzodiazepinen blijken bij een deel van de behandelde populatie afhankelijkheid te induceren, met name na een periode van 4-5 maanden. Vanwege het risico van afhankelijkheid is het ongewenst om benzodiazepinen langdurig toe te passen. De maximaal aanbevolen gebruiksduur van benzodiazepinen als anxiolyticum is twee maanden. Het is echter aangetoond dat sommige patiënten met gegeneraliseerde angststoornis zeer goed functioneren indien ze een onderhoudsbehandeling krijgen met een lage dosering benzodiazepinen (Van Balkom et al., 1998).

Als benzodiazepinen teveel nadelen hebben of als er sprake is van depressie of neiging tot verslaving als co-morbiditeit dan worden antidepressiva met een serotonerge werking aanbevolen, zoals venlafaxine, paroxetine en imipramine. Alleen venlafaxine is officieel geregistreerd voor deze indicatie. De latentietijd van deze middelen is ongeveer drie weken en dat is een belangrijk nadeel van dit type producten. Over de vraag of deze

middelen ook bruikbaar zijn voor de onderhoudsbehandeling ontbreken gegevens (Van Balkom et al., 1998).

Buspiron is eveneens geregistreerd voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen. Bij langdurige toediening is het anxiolytische effect vergelijkbaar met dat van benzodiazepinen, maar qua farmacologie is dit middel geheel afwijkend van de benzodiazepinen (zie ook *tekstblok 8.1*). Buspiron is aangeprezen als eerste van een nieuwe generatie anxiolytica zonder sederende eigenschappen. Het heeft zwakke neuroleptische en antidepressieve eigenschappen (structuurovereenkomst met trazodon) en is aanvankelijk ook als zodanig ontwikkeld. Tot dusver is er nog geen ander middel in deze klasse (die wordt aangeduid als de azapironen) op de markt gekomen ondanks het feit dat verschillende kandidaten al jaren geleden beschikbaar leken te komen.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij angststoornissen

Tabel 8.1 geeft een overzicht van de geneesmiddelen die in de afgelopen decennia zijn geregistreerd voor angststoornissen.

Tot de jaren 90 werden er vooral benzodiazepinen geregistreerd voor angststoornissen, terwijl in de jaren 90 een klassiek antidepressivum en drie SSRI's een registratie kregen voor bepaalde angststoornissen. Wat opvalt is dat in de behandelrichtlijnen (Van Balkom et al., 1998) het gebruik van met name SSRI's als middelen van eerste of tweede keus – afhankelijk van het type angststoornis - worden beschouwd, terwijl ze daarvoor niet altijd officieel zijn geregistreerd (zie ook *paragraaf 8.2*).

Tabel 8.1: Geneesmiddelen bij angststoornissen met jaar van registratie (Bron: DATHUG-ACBG).

Benzodiazepinen	Jaar	Overige anxiolytica	Jaar	Klassieke antidepressiva/SSRI's	Jaar
oxazepam	1967	hydroxyzine	1972	clomipramine	1988/9[d]
diazepam	1970	buspiron	1987	fluvoxamine	1995[e]
clorazepinezuur	1971	meprobamaat	1992[c]	paroxetine	1996[f]
lorazepam	1971			venlafaxine	2000[g]
prazepam	1975				
bromazepam	1976				
medazepam	1979				
nordazepam	1979				
ketazolam	1980				
temazepam	1980[a]				
clobazam	1982				
chloordiazepoxide	1983[b]				
alprazolam	1990				

a) temazepam is in 1980 geregistreerd voor angststoornissen, maar later van de markt gehaald, en nu slechts op de markt voor slaapstoornissen.
b) chloordiazepoxide is veel eerder geregistreerd dan librium, maar het oorspronkelijke product is van de markt gehaald en de eerste generica zijn later ingeschreven.
c) de betreffende specialité is al van veel oudere datum (1955), maar pas in 1992 formeel geregistreerd.
d) jaar van registratie respectievelijk voor paniekstoornis en obsessieve-compulsieve stoornis.
e) jaar van registratie voor obsessieve-compulsieve stoornis.
f) jaar van registratie voor obsessieve-compulsieve stoornis en paniekstoornis.
g) jaar van registratie voor kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Twee middelen uit bovenstaande tabel worden nauwelijks meer toegepast. Meprobamaat, oorspronkelijk bedoeld als spierverslapper, is al sinds 1955 op de markt als anxiolyticum. Al snel werd het een populair middel. Meprobamaat is een zwak sedativum dat pas bij hogere dan de gebruikelijke doseringen actief is. Het heeft eigenschappen op grond waarvan het een plaats heeft tussen barbituraten en benzodiazepinen. Gezien de toxiciteit en het bijwerkingenprofiel wordt geadviseerd meprobamaat niet meer toe te passen, met uitzondering van de patiënten die het reeds gebruiken (Ziekenfondsraad, 1999).

Hydroxyzine is een antihistaminicum met enige slaapverwekkende en anxiolitische werking. Het is verwant aan difenhydramine en etodroxizine. Enkele jaren geleden (ca. 1995) is de indicatieomschrijving van hydroxyzine gewijzigd en slechts de toepassing als adjuvans (hulpmiddel) bij spanning met angstgevoelens is geaccepteerd.

8.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Verdere ontwikkeling op basis van de bestaande middelen

Sinds de ontdekking van de benzodiazepine-receptor in 1977 heeft men ijverig gezocht naar een endogene stof die specifiek is bedoeld voor deze receptoren. Tot dusver is hiervoor nog geen definitieve kandidaat gevonden. Het onderzoek naar nieuwere anxiolytica en hypnotica heeft hierdoor wel een nieuwe impuls gekregen en verschillende nieuwe klassen van stoffen met een hoge affiniteit voor de benzodiazepinereceptor zijn gesynthetiseerd. Enkele stoffen zoals zoplicon en zolpidem, zijn kortwerkend en hebben een klinische toepassing als slaapmiddel gekregen. Analoga met een langerdurende werking zoals suriclon en alpidem (die verder qua farmacologie nagenoeg geheel overeenkomen) zijn ontwikkeld als anxiolyticum, maar niet in Nederland op de markt gebracht. Ook een aantal antagonisten zijn beschreven, onder andere abecarnil, imidazenil, en flumazenil, waarvan enkele ook zelf angst induceren wanneer ze worden toegediend aan proefdieren of bij de mens.

Op basis van de effectiviteit van buspiron als anxiolyticum voor gegeneraliseerde angststoornissen is veel geïnvesteerd in de ontwikkeling van stoffen met een soortgelijk (of beter) profiel. De nadruk werd gelegd op een selectieve affiniteit voor de 5-HT_{1A}-receptor. Bekende producten uit deze lijn zijn bijvoorbeeld flesinoxan, ipsapiron en gepiron. Toch heeft deze lijn van onderzoek niet de verwachte doorbraak opgeleverd.

Anti-emetica (anti-braakmiddelen) zoals ondansetron en granisetron zijn ook wel getest als anxiolytica. Beide verbindingen zijn geclassificeerd als 5-TH_3 -antagonisten. In deze klasse is ook itasetron onderzocht. De anti-emitica vormen thans geen onderzoeksrichting meer in verband met angststoornissen.

Ook moet de ontwikkeling van 5-HT_2-antagonisten, zoals ritanserine, gemeld worden. Ook van deze lijn is lange tijd veel verwacht, maar de belofte werd niet waargemaakt. Ritanserine bleek in de klinische praktijk nauwelijks werkzaam.

Bredere toepassing van bestaande middelen

Door de ontwikkeling van de psychiatrische diagnostiek (DSM-III via DSM-IIIR naar DSM-IV, zie boven) is meer onderscheid gemaakt in de angststoornissen, en is er ook meer zicht gekomen op specifieke behandelingen voor subclassificaties in deze angststoornissen. Veel van de bovengenoemde behandelstrategieën zullen de komende jaren nog worden uitgebouwd. De toepassing van verschillende SSRI's zal uitbreiding ondergaan, omdat ze nagenoeg allemaal effectief blijken. Onderlinge vergelijking zal plaatsvinden voor een optimale therapie. Waarschijnlijk zal vanwege het succes van deze behandeling de toepassing breder worden, en zullen patiënten die tot dusver niet of nauwelijks werden behandeld, nu ook hier baat bij vinden.

De behandeling van een obsessieve-compulsieve stoornis leidt nogal eens tot een vorm van therapie-resistentie, hoewel men erop bedacht dient te zijn dat voldoende lang en adequaat (voldoende hoog) gedoseerd moet zijn om tot een dergelijke uitspraak te kunnen komen. Alternatieve behandelmogelijkheden voor deze angststoornis zijn tot op heden marginaal onderzocht zoals (Van Balkom et al., 1998):

- het aminozuur tryptofaan (voorloper van serotonine) in combinatie met een SSRI en de β-blokker pindolol;
- venlafaxine als monotherapie;
- clomipramine intraveneuze 'pulse loading';
- clonazepam als monotherapie en als versterking van bestaande therapieën.

Voortgaand onderzoek vindt plaats bij therapie-resistente patiënten en dit lijkt resultaat op te leveren.

Benzodiazepinen worden beschouwd als aangewezen voor gegeneraliseerde angststoornissen, terwijl antidepressiva met een meer selectief effect op serotonine, zoals clomipramine en de nieuwere selectieve serotonine-heropname remmers, bruikbaar blijken te zijn bij de behandeling van paniekstoornis, fobieën en de obsessieve-compulsieve stoornis. Sinds 1995 is de obsessieve-compulsieve stoornis een door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen aanvaarde indicatie voor fluvoxamine, terwijl paroxetine sinds 1996 is geregistreerd voor toepassing bij de obsessieve-compulsieve stoornis en de paniekstoornis. In 2000 is de indicatie van venlafaxine uitgebreid met de gegeneraliseerde angststoornis. Verdere uitbreiding van de toepassing van bestaande, vooral recente antidepressiva op dit gebied valt de komende jaren te verwachten, omdat reeds uit de literatuur blijkt dat ook de andere SSRI's bij deze patiëntengroepen werkzaam zijn. Daarmee worden de SSRI's naar verwachting de middelen van eerst keus voor alle angststoornissen. Bij sommige angststoornissen kan daarnaast kortdurend gebruik van een benzodiazepine wenselijk zijn.

8.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Angststoornissen en stress zijn fysiologisch gezien verwante fenomenen. Daarom vindt veel onderzoek plaats naar de regulering van stresshormonen zoals cortisol of corticosteronen (glucocorticoïden) in het algemeen, zowel op het niveau van deze hormonen

als op het hogere niveau van de peptide-hormonen.

Glucocorticoïden geven een bepaalde mate van feedback naar de systemen waardoor hun productie wordt aangestuurd. Wanneer in een pathologische angstconditie deze aansturing onbeheerst lijkt te zijn geworden, zou de therapie op dat niveau kunnen ingrijpen. Verschillende groepen zijn bezig met de ontwikkeling van glucocorticoïd antagonisten. De toepassing van deze middelen in vergelijking met de klassieke anxiolytica is niet zonder meer overeenkomstig. Overmatige stress heeft meestal een tijdelijk karakter, maar ook de fysiologische functie van deze stoffen is meestal beperkt van duur. Toepassing over een lange duur zou meer schade kunnen geven dan goed doen.

Ontwikkelingen in de 'peptide-hormoon-neurofysiologie' heeft veel kennis opgeleverd over peptide-achtige verbindingen in de hersenen die op verschillende specifieke plaatsen in de hersenen actief zijn in de modulatie van de activiteit van hersencellen. Met name de afgelopen twintig jaar is veel onderzoek gedaan aan de peptiden gerelateerd aan het stress-hormoon ACTH (adrenocorticotroop hormoon) en ook de opioïde hormonen alpha-, bèta-, en gamma-endorfine. Later onderzoek is meer gericht op het Corticothrophine-Releasing Hormone, dat als hormoon uit de hypothalamus juist de afgifte van het stresshormoon ACTH reguleert. Andere neuropeptiden in dit verband zijn de neurokines, waaronder ook het zogenoemde substance P, een neuroactief peptide dat reeds beschreven is in 1931. Van meer recente datum zijn neurokine Y en andere neurokines. De term neurokine bedoelt vooral aan te geven dat het een stof is die de neuronen in beweging zet. Vanuit de lokalisatie van dit type peptiden (ruggenmerg) werd vooral gedacht aan een rol in pijnsensitiviteit en ontsteking. Uit klinisch onderzoek bleek echter min of meer toevallig (passende term in dit verband 'serendipiteit') dat er sprake was van een stemmingsverbeterend effect en een reductie van angstgevoelens. Daarom wordt nu volop aandacht besteed aan de ontwikkeling van nieuwe stoffen in deze richting. Gedacht wordt vooral aan non-peptide moleculen omdat de peptide-achtige structuur een goede toegang tot het centraal zenuwstelsel in de weg staat (Griebel, 1999).

Geconcludeerd kan worden dat er op korte en middellange termijn voor de verschillende angststoornissen bijzonder weinig nieuwe middelen worden verwacht. Mogelijk dat op lange termijn op het terrein van de neuropeptiden resultaten kunnen worden geboekt.

8.2 Toekomstige farmacotherapie bij angststoornissen: gevolgen voor gezondheid en zorg

I. Wolff, A. van den Berg Jeths

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht (voor de korte tot middellange termijn). De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van angststoornissen kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor angststoornissen zijn met name de extramurale farmaceutische hulp, de geestelijke gezondheidszorg

(GGZ) en de huisartsenzorg van belang. De consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals de effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid, worden buiten beschouwing gelaten. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

8.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997, waaraan gegevens over de prevalentie zijn ontleend.

Prevalentiecijfers over angststoornissen in de algemene bevolking zijn afkomstig van het onderzoek naar psychische stoornissen onder adolescenten van 13-18 jaar (Verhulst et al., 1997), het Nemesis-onderzoek onder 18-64 jarigen (Bijl et al., 1997) en het LASA-onderzoek onder personen van 55-85 jaar (Bremmer et al., 1997). Op basis van deze drie bevolkingsonderzoeken konden cijfers voor geheel Nederland voor 1994 berekend worden. Hieruit blijkt dat circa 66 per 1.000 mannen en 130 per 1.000 vrouwen van 13 jaar en ouder een angststoornis heeft (zie *tabel 8.2*).

Toepassing van de prevalentiegegevens op de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) geeft een aantal van 434.400 mannen en 876.700 vrouwen met ‘enige angststoornis’. Met name de prevalentie van fobieën is hoog.

De prevalentie van angststoornissen op basis van huisartsenregistraties (het Transitieproject) is veel lager dan de prevalentie op basis van bevolkingsonderzoeken. Het verschil bedraagt een factor 40. Een verklaring hiervoor is dat huisartsen deze groep van stoornissen slecht herkennen, waardoor onderdiagnostiek en onderbehandeling optreedt. Bovendien speelt een rol dat veel symptomen die met angst samenhangen door de huisarts als symptoomdiagnose worden geregistreerd en niet als ziektediagnose (bijv. angstige of nerveuze gevoelens, gevoel van onrust, slaapproblemen). Tenslotte zal een deel van de patiënten de huisarts niet voor de angststoornis consulteren, maar bijvoorbeeld direct naar het RIAGG gaan.

Tabel 8.2: Maandprevalentie van angststoornissen per 1.000 personen van 13 jaar en ouder[a] op basis van drie epidemiologische bevolkingsonderzoeken; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Van Balkom & Van Dijck, 1997).

	Leeftijdscategorie	Mannen	Vrouwen
Paniekstoornis	13 jaar en ouder	6,4	18,9
Fobieën	13 jaar en ouder	57,0	119,9
- enkelvoudige fobie	13-64 jaar	30,7	78,2
- sociale fobie	13-64 jaar	27,1	46,6
- agorafobie	13-64 jaar	6,0	13,5
Obsessieve-compulsieve stoornis	13 jaar en ouder	2,9	4,4
Gegeneraliseerde angststoornis	13 jaar en ouder	14,2	26,2
Enige angststoornis[b]	13 jaar en ouder	66,4	129,7

a) aanname: de prevalentie onder personen van 85 jaar en ouder is gelijk aan die voor 80-84 jarigen.
b) gecorrigeerd voor co-morbiditeit bij de angststoornissen.

De kosten van zorg voor patiënten met angststoornissen zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In deze studie zijn de kosten voor depressie en angststoornissen samen genomen. Het is hierdoor niet mogelijk om de kosten voor angststoornissen afzonderlijk te onderscheiden. In 1994 werden de kosten voor depressie en angststoornissen samen geschat op 1.344 miljoen gulden. Dit komt overeen met 2,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. Zie voor de verdeling van de kosten naar geslacht en naar zorgsector *hoofdstuk 7 van deel A*.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

8.2.2 Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor de behandeling van angststoornissen

Voor de korte en middellange termijn worden geen nieuwe middelen voor de behandeling van angststoornissen voorzien. Wel wordt een bredere toepassing van de reeds bestaande antidepressiva met serotonerge werking verwacht. De SSRI's zullen in toenemende mate worden gebruikt voor alle angststoornissen en de benzodiazepinen zullen voor een groot deel worden vervangen door de SSRI's. De geraadpleegde experts verwachten dat de SSRI's voor alle typen angststoornissen de middelen van eerste keus zullen worden. Nu wordt al waargenomen dat huisartsen als behandeling van angststoornissen steeds meer een SSRI voorschrijven, terwijl pas recent voor enkele SSRI's indicatieuitbreiding naar een angststoornis heeft plaatsgevonden (zie *tabel 8.1*). Onderzoeken laten al langer werkzaamheid zien van verschillende SSRI's bij angststoornissen. Met andere woorden, in de praktijk blijkt de uitbreiding van de toepassing (ver) vooraf te gaan aan de officiële indicatie-uitbreiding. Ook in de behandelrichtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVVP) worden de SSRI's als middelen van eerste of tweede keus beschouwd, afhankelijk van het type angststoornis (Van Balkom et al., 1998). Deze richtlijn is niet gebaseerd op registratiegegevens, maar op wetenschappelijke informatie en klinische consensus.

De SSRI's hebben als groot voordeel boven de benzodiazepinen dat ze bij langdurig gebruik niet tot afhankelijkheid leiden. Dit is een belangrijke reden om te kiezen voor een SSRI in de plaats van een benzodiazepine. Een bijkomend voordeel is volgens de geraadpleegde experts dat de SSRI's, in tegenstelling tot de benzodiazepinen, bij alle angststoornissen werken, waardoor de huisarts niet meer precies hoeft te differentiëren. Tijdens de expert meeting werd gesteld dat naar schatting ongeveer 30% van de patiënten met een angststoornis echter niet op een geneesmiddel reageert. Voor deze patiënten is gedragstherapie de aangewezen behandelvorm.

Ook is van belang dat de kans op terugval na staken van de farmacotherapie geringer kan zijn bij combinatie met gedragstherapie. Dit bleek bijvoorbeeld het geval te zijn bij de behandeling van paniekstoornis met imipramine (een klassiek antidepressivum) in combinatie met cognitieve gedragstherapie (Barlow et al., 2000).

8.2.3 Gevolgen van ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische hulp

Zoals gezegd zullen de benzodiazepinen meer en meer vervangen gaan worden door de SSRI's. De SSRI's zijn duurder dan de benzodiazepinen. De extramurale farmaceutische kosten zullen hierdoor stijgen. Hiernaast neemt het volume aan geneesmiddelen voor angststoornissen (voornamelijk de SSRI's) toe. Ten eerste wordt dit veroorzaakt doordat angststoornissen steeds beter worden herkend door de huisarts, onder andere door de deskundigheidsbevordering door de beroepsvereniging (na- en bijscholingsprogramma's). Een tweede reden is het beschikbaar komen van de SSRI's voor angststoornissen, waardoor de huisarts een angststoornis nu zelf behandelt in plaats van dat hij de patiënt doorverwijst naar de tweede lijn (dit geldt met name voor de paniekstoornis). Tenslotte neemt naar de mening van de geraadpleegde experts de hulpvraag ook toe doordat de patiënt zelf beter geïnformeerd raakt en de klachten zelf beter herkent. Hierbij neemt het taboe af en zien mensen hun klachten eerder als een stoornis waarvoor hulp kan worden gezocht. Deze volumestijging leidt tot hogere kosten voor de extramurale farmaceutische zorg. Tegelijkertijd zullen er, door het minder doorverwijzen naar de tweede lijn, kosten voorkomen worden voor tweedelijnszorg. Hiernaast gaven de experts aan dat er ook op een andere wijze kosten binnen de gezondheidszorg kunnen worden bespaard door de toename van behandeling met geneesmiddelen. Patiënten met een angststoornis die niet of niet adequaat worden behandelt, consumeren namelijk vaak veel medische zorg, omdat ze allerlei klachten hebben. Een toename in het volume aan geneesmiddelen kan dus resulteren in een afname van consulten voor andere vormen van zorg. Dit is echter nog niet onderbouwd met behulp van kosten-effectiviteitsonderzoek.

Geestelijke gezondheidszorg

De ambulante geestelijke gezondheidszorg (GGZ) zal waarschijnlijk afnemen doordat de huisarts minder snel doorverwijst en eerst zelf een behandeling start. Maar aangezien de gedragstherapie een ander plaats heeft in de behandeling en ook gecombineerd met geneesmiddelen wordt toegepast is het niet duidelijk in hoeverre er een verschuiving optreedt.

De experts gaven aan dat extramuralisatie in de behandeling van angststoornissen al heeft plaatsgevonden en niet meer verder kan optreden. Er zijn nauwelijks opnamen voor angststoornissen, behalve een enkele keer voor een obsessieve-compulsieve stoornis. De overige angststoornissen worden allemaal ambulant en in toenemende mate in de eerste lijn behandeld. Alleen de ernstigere patiënten en patiënten die al één of twee behandelingen in de eerste lijn hebben gehad die ineffectief bleken, worden doorverwezen naar de tweede lijn.

Huisartsenzorg

Zoals boven aangegeven zullen huisartsen door het beschikbaar komen van de SSRI's voor angststoornissen er steeds vaker voor kiezen om de patiënt zelf te behandelen. Tevens neemt de herkenning (zowel door de arts als door de patiënt) van angststoornissen toe. Dit leidt tot een toename van de huisartsenzorg voor deze categorie patiënten.

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat de verschuiving van benzodiazepinen naar SSRI's en de toename van de behandeling met SSRI's zal leiden tot hogere kosten voor de extramurale farmaceutisch hulp. Tevens neemt door de volumetoename en de verschuiving naar de eerste lijn de huisartsenzorg toe. Mogelijk treden er besparingen op in de ambulante tweedelijnszorg doordat de huisartsen angststoornissen vaker zelf behandelen. De extramuralisatie heeft reeds grotendeels plaatsgevonden. Er zal dus geen afname van de intramurale GGZ optreden. Door de toenemende medicamenteuze behandeling van angststoornissen zal de overige zorgvraag die wordt veroorzaakt door niet-behandelde angststoornissen afnemen.

Literatuur

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Fourth edition. Washington DC, 1994.

Balkom AJLM van, Dyck R van. Neurotische stoornissen. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 309-322.

Balkom AJLM van, Dyck R van, Megen HJGM van, Timmerman L, Vliet IM van, Westenberg HGM, Witte JC. Richtlijn farmacotherapie angststoornissen. Amsterdam: Boom, 1998.

Balkom AJLM van, Oppen P van, Vermeulen AWA, Dyck R van, Nauta MCE, Vorst HCM. A meta-analysis on the treatment of obsessive compulsive disorder: A comparison of antidepressants, behaviour and cognitive therapy. Clinical Psychological Reviews 1994; 5: 359-381.

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a rondomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 2529-2536.

Boer JA den, Westenberg HGM (red.). Leerboek Angststoornissen. Utrecht: De Tijdstroom, 1995.

Bremmer MA, Beekman ATF, Deeg DJH, Balkom AJLM van, Dyck R van, Tilburg W van. Angststoornissen bij ouderen: prevalentie en risicofactoren. Tijdschr Psychiatrie 1997; 39: 634-648.

Bijl RV, Zessen G van, Ravelli A. Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek. II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 2453-2460.

Griebel G. Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? Pharmacology and Therapeutics 1999; 82: 1-61.

Laan JW van der. Hypnotica en anxiolytica. In: Wesseling H, Neef C, Graeff PA de (red.). Algemene Farmacotherapie 7e editie 1999. Houten/Antwerpen: Bohn, Stafleu & Van Loghum, 1999: 145-163.

Ormel J, Sytema S, Oldehinkel AJ. Epidemiologische aspecten van angst. In: Boer JA den, Westenberg HGM (red.). Leerboek Angststoornissen. Utrecht: De Tijdstroom, 1995: 82-128.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: Erasmusuniversiteit, iMGZ/iMTA, 1997.

Sytema S, Ormel J, Oldehinkel AJ. Angststoornissen. In: Jong A de, Brink W van de, Ormel J, Wiersma D (red.). Handboek Psychiatrische epidemiologie. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1999.

Verhulst FC, Ende J van der, Ferdinand RF, Kasius MC. De prevalentie van psychiatrische stoornissen bij Nederlandse adolescenten. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 777-781.

ZFR (Ziekenfondsraad). Farmacotherapeutisch Kompas 1999. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1999.

9 VERSLAVING AAN PSYCHOTROPE STOFFEN

Samenvatting

Het gebruik van psychotrope stoffen kan ontaarden in misbruik en leiden tot verslaving. Zowel misbruik als verslaving kunnen negatieve consequenties voor de gezondheid hebben en sociale en maatschappelijke problemen veroorzaken. Wanneer er sprake is van verslaving, heeft de gebruiker grote moeite het gebruik te matigen of er mee te stoppen. Behandeling van verslaving is pas aan de orde wanneer de gebruiker daartoe gemotiveerd is. Psychosociale therapie speelt hierin een belangrijke rol. Daarnaast heeft farmacotherapie een plaats. Behandeling kan plaatsvinden voordat iemand verslaafd is, maar wel risicovol gedrag vertoont. De doelen van medicamenteuze behandeling van verslaving zijn: opheffen van acute intoxicatieverschijnselen, bereiken van abstinentie, voorkómen van terugval en stabilisatie.

In dit hoofdstuk wordt de farmacotherapie van verslaving aan alcohol, opiaten (met name heroïne), cocaïne en nicotine belicht. In Nederland zijn er tenminste 540.000 personen met alcoholverslaving of –misbruik, 25.000-29.000 opiaat-verslaafden en 4,4 miljoen rokers. Het aantal cocaïnegebruikers is onbekend.

Farmaca die thans beschikbaar zijn voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid zijn enerzijds de benzodiazepinen, die vooral toegepast worden in de ontwenningsfase, en anderzijds aversieve middelen, die de gebruiker voor terugval moeten behoeden (disulfiram en calciumcarbimide) en middelen die de behoefte aan alcoholinname doen verminderen (acamprosaat en naltrexon).

De behandeling van heroïneafhankelijkheid vindt vooral plaats met behulp van opioïde agonisten, die zowel ter behandeling van de onthoudingsverschijnselen als voor een substituerende onderhoudsbehandeling worden aangewend (met name methadon). Bij preventie van terugval na afkicken komen opioïde antagonisten in aanmerking (zoals naltrexon).

Tot op heden zijn er geen geregistreerde farmaca beschikbaar ter behandeling van cocaïneafhankelijkheid. Tricyclische antidepressiva zijn wel bruikbaar voor de behandeling van cocaïneverslaafden die tevens depressief zijn.

Voor de behandeling van nicotineafhankelijkheid waren tot voor kort uitsluitend nicotinehoudende preparaten op de markt, zoals kauwgum, pleisters, neusspray en inhaler, die de ontwenningsverschijnselen van nicotineonthouding tegengaan. Eind 1999 is een atypisch antidepressivum geregistreerd ter ondersteuning van stoppen met roken.

Voor de komende 10 jaar worden de volgende ontwikkelingen in de farmacotherapie voorzien:

- Alcohol: een ruimere toepassing van bestaande middelen is mogelijk, met name in een vroeger stadium bij probleemdrinkers. Er wordt gezocht naar middelen die de alcoholintoxicatie tegengaan, de alcoholinname remmen, de symptomen van fysieke alcoholafhankelijkheid tegengaan en middelen die de medische consequenties van hoge alcoholinname bestrijden. Het is op dit moment onduidelijk of de in onderzoek zijnde middelen een reële bijdrage kunnen leveren.
- Opiaten: partieel opioïde agonisten lijken nieuwe mogelijkheden te kunnen bieden.
- Cocaïne: vele bestaande en nieuwe middelen, die uiteenlopende neurofysiologische aangrijpingspunten hebben, zijn uitgetest maar zonder resultaat. De huidige kandidaat farmaca zijn onder meer partieel dopamine agonisten en nicotine antagonisten.
- Nicotine: mogelijk komen er meer atypische antidepressiva ter ondersteuning van stoppen met roken.

Ontwikkelingen die op de lange termijn (10-20 jaar) mogelijk een bijdrage aan de farmacotherapie van verslaving zouden kunnen leveren zijn de toepassing van immunologische en moleculair-biologische benaderingen. Tot het immunologische terrein behoort de ontwikkeling van nicotine- en cocaïnevaccins. Of een dergelijke benadering in de praktijk toepasbaar zal blijken is thans nog volstrekt onvoorspelbaar. Onderzoek naar de rol van genetische factoren in ontstaan en voortbestaan van verslaving zal kunnen leiden tot de ontwikkeling van meer verfijnde farmaca die doelgerichter ingezet kunnen worden. Of gentherapie in de toekomst ook toepasbaar zal zijn voor de behandeling van verslaving is op dit moment niet te voorzien.

Voor de toekomstige gezondheidstoestand betekenen de nieuwe middelen ter ondersteuning van stoppen met roken mogelijk dat het aantal succesvolle stoppogingen toeneemt (gezien de in ruime mate aanwezige motivering om te stoppen). De omvang van de potentiële doelgroepen van eventuele nieuwe middelen bij alcoholmisbruik en –verslaving en heroïneverslaving hangen ten nauwste samen met het doel van de behandeling.

Hierbij speelt niet alleen de effectiviteit van de middelen een rol, maar vooral de motivering van de verslaafde en de interactie tussen hulpverlener en cliënt.

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat op korte termijn eventuele nieuwe middelen ter ondersteuning van stoppen met roken geen effecten hebben op de kosten van extramurale farmaceutische zorg, maar mogelijk wel tot een toename van de huisartsenzorg kunnen leiden. Meer mogelijkheden tot farmacotherapie bij alcohol- en drugsverslaving zal leiden tot een versterking van de (financiële) knelpunten die daar thans reeds bestaan, bij gelijkblijvende financieringssytematiek.

9.1 Farmacotherapie bij verslaving: huidige situatie en toekomstverwachtingen

L.A.G.J.M. van Aerts

9.1.1 Inleiding

Het gebruik van psychotrope stoffen bestaat al sinds mensenheugenis en is afhankelijk van de stof en de samenleving waarin het gebruik plaatsvindt al of niet maatschappelijk geaccepteerd. Gebruikers van psychotrope stoffen zien hun gebruik doorgaans als een deel van hun persoonlijke levensstijl. Het gebruik van psychotrope stoffen kan, al of niet geleidelijk, overgaan tot misbruik en vervolgens tot verslaving leiden. Het onderscheid tussen deze fasen is niet altijd even scherp te maken en de overgang van de ene naar de andere fase zal niet bij elk individu plaatsvinden. Het gebruik van psychotrope stoffen leidt niet bij iedereen tot een stoornis in het gebruik en niet elk misbruik hoeft te leiden tot verslaving. Misbruik van en verslaving aan psychotrope stoffen kunnen leiden tot een reeks van problemen. Gezondheidsklachten van lichamelijke en psychische aard kunnen zich voordoen. Maar ook zaken als verkeersongelukken, criminaliteit en overlast kunnen samenhangen met stoornissen in het gebruik van psychotrope stoffen.

In dit hoofdstuk wordt onderscheid gemaakt tussen enerzijds probleemgebruik en misbruik en anderzijds afhankelijkheid en verslaving. Al deze termen kunnen gezamenlijk beschouwd worden als 'stoornissen in het gebruik van psychotrope stoffen'. Misbruik *('abuse')* is een term uit de ICD-9, DSM-III-R en DSM-IV (APA, 1994). Voor de diagnose 'misbruik' dient er volgens de diagnostische criteria van de DSM-IV een patroon te bestaan van onaangepast gebruik van een middel waardoor er herhaaldelijk problemen op het werk, school of thuis ontstaan, er herhaaldelijk problemen met politie of justitie ontstaan, er voortdurend problemen op sociaal of relationeel gebied ontstaan of waarbij het middel in situaties waarin dat gevaarlijk is of kan zijn, gebruikt wordt (autorijden). Voor de diagnose misbruik mag er geen sprake zijn van de diagnose verslaving (afhankelijkheid). De term 'schadelijk gebruik' *('harmful use')* uit de ICD-10 is te onderscheiden van de term 'misbruik'. 'Schadelijk gebruik' duidt er op dat er al lichamelijke of geestelijke schade is opgetreden. Hierbij kan gedacht worden aan een alcoholische leverziekte, een spuitabces, een depressie of een psychose (Van den Brink, 1996).

Het belangrijkste kenmerk van 'afhankelijkheid' (DSM-term) of 'verslaving' (ICD-term) is dat de betrokkene de controle over het gebruik van het middel heeft verlo-

ren. Controleverlies betekent dat de verslaafde (veel) meer gebruikt dan deze zich had voorgenomen, dat het niet lukt om te stoppen of te minderen en dat het hele denken en doen in grote mate bepaald worden door het middel (Gezondheidsraad 1995). In dit rapport zal de term 'verslaving' gebezigd worden. De verslavende stof produceert een gevoel van bevrediging en een psychologische drijfveer (hunkering, 'craving') tot het continu of regelmatig toedienen van de stof, teneinde het gewenste genot ervan te ervaren of om onbehagen weg te nemen (in dierstudies wordt dit gereflecteerd door zogenaamd zelftoedieningsgedrag). De hunkering wordt sterk bepaald door conditionering (onbewust geleerd door ervaring). Dit betekent dat bepaalde stimuli in een bepaalde context, een bepaalde situatie of een bepaalde emotionele toestand de behoefte aan de stof kunnen opwekken of versterken.

Bij verslaving kan er sprake zijn van adaptatie van het organisme die zich manifesteert in onthoudingsverschijnselen wanneer met het gebruik van het middel wordt gestopt ('fysieke afhankelijkheid'). Dit is echter niet altijd het geval en evenzo kan er sprake zijn van fysieke afhankelijkheid van een stof zonder dat er sprake is van verslaving. Tolerantie wordt ook als diagnostisch criterium genoemd voor verslaving. Tolerantie betekent dat de verslaafde een steeds grotere dosis van het middel nodig heeft om hetzelfde effect te bereiken of dat dezelfde dosis steeds minder effect heeft. Het optreden van tolerantie is echter niet noodzakelijk voor het stellen de diagnose verslaving. Tevens is tolerantie niet uniek voor verslavende stoffen (Van der Laan, 1999).

Behandeling van verslaving aan of misbruik van psychotrope stoffen is pas aan de orde wanneer de gebruiker er schadelijke gevolgen van ondervindt en bereid is iets aan het gebruik te doen. Bij behandeling vormt psychosociale therapie een belangrijk onderdeel. Het gebruik van farmaca kan een ondersteunende functie hebben en is in veel gevallen noodzakelijk. In sommige situaties is behandeling met farmaca alleen voldoende.

Indien er farmacotherapie wordt ingesteld om verslaving aan een middel te bestrijden, dan dient dit niet alleen om deze gedragsstoornis te behandelen, maar tevens om de andere schadelijke gevolgen van het overmatig gebruik weg te nemen of te verminderen. Ten gevolge van overmatig alcohol- of druggebruik kunnen diverse psychische stoornissen optreden, zoals een intoxicatie, blijvende dementie, depressie, angststoornis of psychose. Ook kunnen er fysieke stoornissen optreden, zoals alcoholische leverziekte, cardiovasculaire problemen en aandoeningen van de luchtwegen. Bij medicamenteuze behandeling van verslaving kunnen een viertal doelen worden onderscheiden (Gezondheidsraad, 1995):

a. Opheffen van acute intoxicatieverschijnselen. Hierbij gaat het om de behandeling van een overdosis. Een acute intoxicatie hoeft niet persé gebonden te zijn aan verslaving. Ook een niet-verslaafde kan een overdosis binnen gekregen hebben. Voor opiaten bestaat een antidotum (naloxon). Voor andere psychotrope stoffen is de behandeling meestal symptomatisch.
b. Bereiken van abstinentie. Doorgaans wordt bij dit behandelingsdoel het traject ingezet met een detoxificatie, voornamelijk gericht op het stoppen van het gebruik en het voorkomen of bestrijden van onthoudingsverschijnselen. Vervolgens kan naast intensieve en langdurige psycho- en sociotherapeutische interventies, farmacotherapie bestaan uit behandeling van co-morbiditeit en het gebruik van middelen die craving tegengaan.

c. Voorkómen van terugval. Hierbij kan farmacotherapie bestaan uit het gebruik van anti-craving middelen, antagonisten, substituerende middelen of aversieve middelen.
d. Stabilisatie. Indien geen abstinentie kan worden bereikt, kan het doel van behandeling verschoven worden naar het voorkomen van verergering van de psychische en sociale toestand van de verslaafde. Het gebruik van substituerende middelen kan hierbij een rol spelen.

Indien bij zeer ernstig verslaafden geen van deze doelen bereikt kan worden kan een vijfde behandelingsdoel worden nagestreefd, namelijk palliatie ofwel het pogen symptomen te bestrijden of te verminderen en lijden te verzachten.

De farmacologische werking van de middelen die tot verslaving kunnen leiden loopt sterk uiteen. Dit heeft er onder andere toe geleid dat voor de diverse verslavingen verschillende (farmaco)therapieën zijn ontwikkeld. Bij de keuze van de middelen voor behandeling van verslaafden is het niet alleen van belang aan welke stof of stoffen de patiënt verslaafd is, maar speelt co-morbiditeit ook een rol. Wanneer een onderliggende psychiatrische of medische aandoening mede oorzaak is van het misbruik of de verslaving, of wanneer de stoornis in het gebruik van de psychotrope stof(fen) geresulteerd heeft in het ontstaan van andere aandoeningen, of een bestaande verergerd heeft, dan dient deze aandoening tevens behandeld te worden (Kranzler & Rounsaville, 1998).

In dit hoofdstuk worden de bestaande en verwachte farmacotherapieën voor de belangrijkste verslavende psychotrope stoffen afzonderlijk besproken. De keuze van de verslavingen is enerzijds bepaald door de ernst en omvang van het volksgezondheidsprobleem dat met het gebruik van de stoffen is geassocieerd, en anderzijds door de (verwachte) beschikbaarheid van farmaca voor de behandeling van verslaving aan deze stoffen. Aan de orde komen farmacotherapieën voor afhankelijkheid van alcohol, heroïne (opiaten), cocaïne en nicotine.

9.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Afhankelijkheid van psycholeptica

Psycholeptica zijn stoffen die over het algemeen een dempende werking op het centraal zenuwstelsel hebben. Naast alcohol behoren ook de narcotische analgetica, waaronder heroïne, en sedativa en slaapmiddelen, waaronder barbituraten en benzodiazepinen, tot de groep van psycholeptica. Verslaving aan barbituraten komt maar weinig voor en wordt in dit hoofdstuk buiten beschouwing gelaten. Verslaving aan benzodiazepinen leidt niet tot levensbedreigende onthoudingsverschijnselen, maar deze kunnen wel zo sterk zijn dat sommige gebruikers niet kunnen stoppen. Het aantal gebruikers van benzodiazepinen in 1998 werd geschat op bijna 1,9 miljoen. Circa 540.000 gebruikers gebruikten benzodiazepinen over het hele jaar gespreid, met een gemiddelde van één voorschrift per maand (GIP/CVZ, 2000). Het beroep op de hulpverlening van personen met medicijnverslaving is nauwelijks zichtbaar, niet binnen de verslavingszorg, noch binnen de algemene zorg (De Zwart, 1998). Voor benzodiazepinenverslaving zijn geen

specifieke farmaca ter behandeling ontwikkeld, maar bestaat de behandeling meestal uit het opnieuw instellen van de therapie met benzodiazepinen (bij voorkeur met een lange halfwaardetijd) en het geleidelijk afbouwen van de doseringen. Daar er geen andere farmaca ter behandeling zijn, wordt verslaving aan benzodiazepinen in dit hoofdstuk verder buiten beschouwing gelaten.

Een drug die hier ook genoemd moet worden is cannabis. Het aantal actuele gebruikers van cannabis in Nederland wordt geschat op 323.000 (Nationale Drugsmonitor, 1999). Hoewel discontinuering van het gebruik van cannabis geen ernstige onthoudingsverschijnselen veroorzaakt, en er dus weinig sprake is van lichamelijke afhankelijkheid, is er toch een groep van gebruikers die zich met psychische afhankelijkheid van cannabis meldt bij de ambulante verslavingszorg. In 1998 registreerde de ambulante verslavingszorg in totaal 3.700 inschrijvingen van cliënten met cannabisgebruik als primaire problematiek (Nationale Drugmonitor, 1999). Voor zover er in deze gevallen sprake is van co-morbiditeit kan een passende farmacotherapie aangewezen zijn. Voor de behandeling van een primaire afhankelijkheid van cannabis zijn geen farmaca beschikbaar. Een nadere bespreking van afhankelijkheid van cannabis zal daarom in dit hoofdstuk niet plaatsvinden.

- Alcohol

De behandeling van alcoholverslaving is te verdelen in verschillende fasen. Allereerst is er de ontwenningsfase. In deze fase treden onthoudingsverschijnselen op de voorgrond. Medicatie is er vooral op gericht de onthoudingsverschijnselen te verminderen en complicaties te voorkomen. Vervolgens dient een therapie ingesteld te worden in het kader van terugvalpreventie. Farmaca die hierbij gebruikt worden zijn te verdelen in aversieve middelen en middelen die de 'craving' naar alcohol doen verminderen.

Bij de behandeling van alcoholisten in de onthoudingsfase kunnen ontwenningsverschijnselen optreden zoals angst, acute hallucinaties, tremor en uiteindelijk ook convulsies (stuipen, toevallen). Ter bestrijding van deze verschijnselen wordt vooral gebruik gemaakt van benzodiazepines met een lange eliminatiehalfwaardetijd. Vooral chloordiazepoxide geniet hier populariteit. Ook andere stoffen zoals flurazepam en diazepam kunnen worden gebruikt.

Bij de detoxicificatiebehandeling wordt standaard vitamine B1 (thiamine) toegediend. Wanneer de voeding weer 'normaal' wordt en gaat bestaan uit koolhydraten (i.p.v. alcohol) kan een acuut tekort aan thiamine ontstaan, hetgeen kan leiden tot bloedinkjes in de hersenen (oorzaak van de ziekte van Wernicke) en tot cardiale problemen in de vorm van beriberi.

De vervolgbehandeling is er vooral op gericht terugval in het oude alcoholgebruik te voorkomen. Voor wat farmacotherapeutische ondersteuning betreft zijn de mogelijkheden grofweg te verdelen in twee categorieën, nl. aversieve middelen en middelen die het verlangen ('craving') naar alcohol verminderen.

De aversieve middelen zijn disulfiram en calciumcarbimide. Disulfiram is het oudste middel. Het is al vanaf 1948 op de markt en wordt in Nederland nog steeds veel voorgeschreven. Het recentere carbimide heeft een wat kortere werkingsduur dan disulfiram. Het aantal voorschriften voor calciumcarbimide was in 1998 tot vrijwel nul gedaald. Beide middelen remmen de afbraak van aceetaldehyde (dat uit alcohol wordt gevormd)

door remming van het leverenzym alcoholdehydrogenase. Ophoping van aceetaldehyde geeft een sterke toxische reactie, gekenmerkt door misselijkheid, braken, bloedopstijgingen in het gezicht en hypotensie, angst en hartkloppingen. Deze reacties moeten voorkómen dat de patiënt in een opwelling terugvalt in alcoholgebruik.

Er zijn thans twee middelen geregistreerd in Nederland die bij de vervolgbehandeling van alcoholverslaafden worden gebruikt, waarbij er mogelijk een vermindering van de 'craving' optreedt. Dit zijn acamprosaat en naltrexon. Met beide middelen zijn in klinische trials redelijk goede resultaten bereikt. De wijze van werking van acamprosaat is niet geheel bekend. Een remming van excitatoire neurotransmittersystemen (glutamaat) en een versterking van dempende neurotransmittersystemen (GABA) spelen echter waarschijnlijk een rol in het werkingsmechanisme. De neuronale overprikkeling van het limbische systeem die verondersteld wordt een belangrijke oorzaak te zijn voor terugval van alcoholisten zou door acamprosaat gedempt worden (Geerlings, 1996). Naltrexon is een zuivere opiaat antagonist, die reversibel de effecten van endogene en exogene opioïden blokkeert door binding aan μ, κ, of δ receptoren (de hoogste affiniteit is voor de μ-receptor) (zie ook naltrexon bij de behandeling van opiaatverslaving). De toepassing van naltrexon ter voorkoming van terugval van alcoholisten berust op het concept dat endogene opioïden een belangrijke rol spelen bij de 'psychisch bekrachtigende' werking van alcohol. Toepassing van een opiaat-antagonist zou dan moeten leiden tot een vermindering van de bekrachtigende, 'psychisch belonende' werking van alcohol. In klinische onderzoeken die zijn verricht met naltrexon werd door patiënten gemeld dat gedurende naltrexontherapie het gebruik van alcohol minder euforiserend en meer sederend werkte dan wanneer het gebruik van alcohol zonder naltrexonbehandeling plaatsvond (O'Malley, 1996).

- Heroïne (opiaten)

Het gebruik van opium, het gedroogde sap van de slaapbol (*Papaver somniferum*), door de mens bestaat waarschijnlijk al millennia. Morfine, een alkaloïde dat als eerste, begin 19de eeuw, uit opium werd geïsoleerd bleek net als opium verslavende eigenschappen te bezitten (Van Ree, 1999). Inmiddels zijn er tal van opiaten beschikbaar, naast de natuurlijke alkaloïden uit opium ook semi-synthetische en volledig synthetische verbindingen. Opiaten worden in de geneeskunde voornamelijk als narcotische analgetica gebruikt. Met betrekking tot de verslavingsproblematiek vormt heroïne thans het grootste volksgezondheids- en sociaal-maatschappelijke probleem onder de opiaten. Heroïne is een semisynthetisch opiaat. Zowel psychische (craving) als lichamelijke (onthoudingsverschijnselen) factoren zijn van belang bij het ontstaan en de instandhouding van opiaatverslaving.

Behandeling van een acute intoxicatie met opiaten kan bestreden worden met een opiaatantagonist (naloxon). Bij verslaafden leidt toepassing van naloxon tot ernstige onthoudingsverschijnselen.

Behandeling van opiaatverslaving gericht op abstinentie bestaat uit twee fasen. Ten eerste een periode van detoxificatie en daaropvolgend een onderhoudsbehandeling of een behandeling die gericht is op preventie van terugval. Medicamenteuze behandeling van heroïneafhankelijkheid in de onthoudingsperiode komt erop neer dat de onthoudingsverschijnselen onderdrukt worden. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van

opioïde agonisten, die subjectieve effecten teweeg brengen die vergelijkbaar zijn met heroïne, maar een minder sterke 'high' geven, die de onthoudingverschijnselen voorkomen en die de eufore werking van heroïne tegengaan. Een veel gebruikt middel hiervoor is methadon, een langwerkend synthetisch opiaat. Een nog langer werkend afgeleide hiervan, l-α-acetylmethadol, komt hiervoor ook in aanmerking. Dit middel is sinds 1997 geregistreerd in Europa. Geneesmiddelen van heel andere klassen die ook toegepast worden, zijn het antihypertensivum clonidine en de pijnstiller/het antirheumaticum dextropropoxyfeen.

Ook voor de onderhoudsbehandeling is methadon het meest gebruikte middel. In feite wordt hierdoor een opiaatafhankelijkheid in stand gehouden. De medicamenteuze verstrekking van deze opioïde agonist kan echter op meer gecontroleerde wijze plaatsvinden dan de toediening tijdens het oorspronkelijk heroïnegebruik. Bovendien zal door het ontbreken van de sterke 'high' die heroïne opwekt, de afhankelijkheid minder uitgesproken worden. Hierdoor kan belangrijke winst geboekt worden op medisch en psychosociaal terrein.

Wanneer een verslaafde geheel afgekickt is en de therapie gericht kan worden op preventie van terugval, kan gebruik gemaakt worden van opioïde antagonisten. Deze stoffen blokkeren de werking van opiaten. Wanneer het belonende effect van heroïnegebruik uitblijft bij opnieuw gebruik ervan, mag verwacht worden dat dit zal leiden tot vermindering van het gebruik van heroïne. Absolute therapietrouw is hierbij wel een voorwaarde. Het gemis aan de belonende effecten van het gebruik van opiaten maakt echter dat succesvolle toepassing van volledige antagonisten, zoals naltrexon, bij opiaatverslaafden alleen bereikt wordt bij zeer gemotiveerde patiënten.

Wanneer abstinentie niet bereikt kan worden, kan de behandeling gericht worden op stabilisatie. Bij opiaatverslaving kan hierbij gebruik gemaakt worden van roesopiaten (methadon intraveneus toegediend, dextromoramide of heroïne).

Afhankelijkheid van psychoanaleptica

Belangrijkste kenmerk van de psychoanaleptica is de stimulerende werking van deze stoffen. Ze worden daarom ook wel psychostimulantia genoemd. Deze groep omvat amfetamines, cocaïne, nicotine, khat (norpseudo-adrenaline) en cafeïne. Van deze zullen alleen cocaïne en nicotine besproken worden. Cafeïne is een 'drug' die weliswaar alom wordt gebruikt, maar waarvan over het algemeen de medische implicaties gering zijn. Toepassing van khat komt zodanig weinig voor dat hiervoor wordt verwezen naar specifieke literatuur.

De amfetamines vormen een diverse groep van verbindingen die zowel pure psychostimulantia, zoals amfetamine, stoffen met zowel stimulerende als stemmingsveranderende ('entactogene') effecten, zoals 3,4-methyleendioxymethamfetamine ('ecstasy', MDMA) en hallucinogenen, bijvoorbeeld 2,5-dimethoxy-4-bromoamfetamine (DOB), omvat. Hoewel het gebruik van middelen uit deze diverse groep van stoffen de laatste jaren sterk is toegenomen, is er weinig of geen systematisch onderzoek verricht naar morbiditeit als gevolg van het gebruik van deze middelen. Het veelvuldig gebruik van amfetamine kan leiden tot een zogenaamde amfetaminepsychose, welke doorgaans spontaan verdwijnt bij abstinentie. Morbiditeit die optreedt na gebruik van MDMA of

verwante stoffen (depressie, psychose, angststoornissen, hyperthermie of perifere effecten als gevolg van de sympathicomimetische eigenschappen van deze drugs) zal veelal symptomatisch behandeld worden. Farmacotherapie bij misbruik of afhankelijkheid van deze middelen zal alleen plaatsvinden wanneer er een primaire psychiatrische morbiditeit wordt vastgesteld en toegesneden zijn op de aard van de diagnose. Bijvoorbeeld iemand met een geschiedenis van amfetamine- en ander drugsmisbruik die ADHD blijkt te hebben, zal behandeld kunnen worden met methylfenidaat. Specifieke farmaca ter behandeling van een primaire afhankelijkheid van deze middelen zijn thans niet voorhanden. In de Verenigde Staten is onderzoek geïnitiëerd naar de bruikbaarheid van bestaande en nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen voor behandeling van methamfetamineverslaving (Mathias, 2000). De gekozen benadering is sterk gericht op de bestrijding van neurotoxische effecten waarvan verondersteld wordt dat deze door methamfetamine veroorzaakt worden.

- Cocaïne

In Nederland zijn thans geen geneesmiddelen geregistreerd met als indicatie de behandeling van cocaïneafhankelijkheid. Er wordt wel gebruik gemaakt van tricyclische antidepressiva, zoals desipramine. Deze middelen zijn echter alleen effectief gebleken bij co-morbide depressieve patiënten.

- Nicotine

Voor de behandeling van nicotineafhankelijkheid waren tot voor kort uitsluitend nicotinehoudende preparaten op de markt, zoals kauwgum, pleisters, neusspray en inhaler. Het doel van behandeling met deze producten is de verlichting of bestrijding van de nicotine-onthoudingsverschijnselen bij het stoppen met roken. Door toepassing van de nicotine preparaten kunnen de ontwenningsverschijnselen van nicotineonthouding tegengegaan worden en kan de patiënt zich richten op gedragsaspecten van zijn verslaving. Uit de Cochrane Review van 100 trials inzake nicotine-vervangende therapie (pleisters, kauwgom, neusspray, inhalers en tabletten) kwam naar voren dat het percentage succesvolle stoppogingen toenam met een factor 1,5 tot 2 ten opzichte van placebo of geen behandeling, gemeten 6 maanden na het beëindigen van de nicotine-vervangende therapie. Opvallende uitkomst was dat een minimale aanvullende ondersteuning in de vorm van advisering noodzakelijk was voor een geslaagde stoppoging, maar een intensieve ondersteuning bleek niet essentieel te zijn voor het succes. Voorts bleek dat bij zware rokers 4 mg kauwgom significant betere resultaten had dan 2 mg kauwgom. Er was geen sterke aanwijzing dat een combinatie van verschillende vormen van nicotinevervangende producten effectiever was dan een enkel product (Sigaly et al., 2000).

Sinds eind 1999 is het middel bupropion op de Nederlandse markt verkrijgbaar als hulpmiddel bij het stoppen met roken. Het is van oorsprong een atypisch antidepressivum, dat de heropname van adrenaline en dopamine remt. Hoe dit middel de behoefte om te roken vermindert is niet geheel duidelijk, maar men veronderstelt dat vanwege de farmacologie van de stof dopaminerge en adrenerge mechanismen hierbij een rol spelen. De effectiviteit van bupropion is vergelijkbaar met die van nicotinehoudende preparaten. In een dubbelblinde klinische studie onder 615 niet-depressieve rokers bleek dat 23% van de groep die gedurende zeven weken behandeld werd met bupropion na een

jaar nog steeds niet rookte, terwijl 12% van de placebogroep na een jaar nog steeds abstinent was (Hurt *et al*., 1997). In het onderzoek van Jorenby et al. (1999) werd bupropion gegeven gedurende 9 weken met als uitkomst 6% stoppers in de placebogroep, 10% in de nicotinepleistergroep, 18% in de bupropiongroep en 23% in de gecombineerde nicotinepleister-bupropiongroep. Het verschil tussen bupropiongebruik met en zonder nicotinepleister was niet significant. In beide onderzoeken werden de deelnemers bijgestaan met frequente persoonlijke counseling gedurende de gehele onderzoeksperiode. Bij tenminste 10% van de bupropiongebruikers traden droge mond en slapeloosheid als bijwerkingen op (Heijdra et al., 2000).

9.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

In dit deel van dit hoofdstuk zullen voornamelijk nieuwe ontwikkelingen in de farmacologie en een bredere toepassing van bestaande farmaca in de behandeling en het voorkomen van verslaving besproken worden. Daarnaast mag echter ook verwacht worden dat een betere diagnostiek van co-morbide medische en psychiatrische aandoeningen en daarop toegesneden (farmaco)therapie zal bijdragen aan de behandeling van verslaving (Kranzler & Rounsaville, 1996).

Alcoholverslaving en -misbruik

Voor de behandeling van alcoholverslaving en -misbruik zijn er twee wegen waarlangs farmacotherapie een grotere rol zou kunnen spelen. Enerzijds door de ontwikkeling en toepassing van nieuwe middelen en anderzijds door een bredere toepassing van reeds in gebruik zijnde middelen.

- Nieuwe middelen
Eén van de middelen die pas sinds kort geregistreerd is voor de behandeling van alcoholverslaving is naltrexon. De indicatie voor gebruik van dit middel is aanvullende therapie bij alcoholverslaafden, een toepassing waarvoor de effectiviteit is aangetoond (Garbutt *et al*., 1999). Daar de werking van naltrexon berust op een remming van het ‘psychologisch belonende’ effect van alcohol, zou dit middel mogelijk ook effectief kunnen zijn bij behandeling van probleemdrinkers, die volgens de gangbare diagnostiek nog niet als verslaafden worden aangemerkt, maar als personen waarbij sprake is van alcoholmisbruik. Bij de - veel grotere - groep van probleemdrinkers is het psychologisch bekrachtigende mechanisme immers ook van belang. Hoewel zij nog niet als verslaafden worden aangemerkt, kan hun drinkgedrag wel nadelige lichamelijke en psychosociale gevolgen hebben. Behandeling zou daarom niet zozeer abstinentie tot doel hebben, maar met name terugdringing van het alcoholgebruik tot aanvaardbare proporties, waardoor de nadelige consequenties van het alcoholmisbruik weggenomen of verminderd worden. Bovendien zou behandeling van deze groep het aantal verslaafden kunnen terugdringen, daar deze groep een verhoogd risico heeft alcoholverslaafd te worden. In de Verenigde Staten zijn twee beperkte open trials verricht waarbij naast een korte coun-

seling of training naltrexon dagelijks, of 'wanneer nodig', werd voorgeschreven aan zware drinkers (Bohn et al., 1994; Kranzler et al., 1997). De uitkomsten van deze trials suggereren dat behandeling met naltrexon een additief effect had op de vermindering van het aantal dagen dat werd gedronken en het aantal glazen dat per gelegenheid werd genuttigd. Een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar deze toepassing van naltrexon wordt thans in de VS uitgevoerd. Indien dit onderzoek de eerdere resultaten bevestigt en ook een langere termijn follow-up positief uitvalt, zou een uitbreiding van de indicatie voor naltrexon tot doelgericht gebruik bij probleemdrinkers een bijdrage kunnen vormen in de behandeling van alcoholverslaving en -misbruik.

In het kader van MICADO-onderzoek wordt in Nederland eveneens onderzoek gedaan bij probleemdrinkers naar de toepassing van acamprosaat gecombineerd met minimale interventies (Geerlings, 1996). Met betrekking tot een bredere toepassing van acamprosaat geldt hetzelfde als hierboven beschreven is voor naltrexon.

- Bestaande middelen

Reeds in gebruik zijnde geneesmiddelen die mogelijk van belang zouden kunnen zijn bij de behandeling van alcoholverslaving zijn selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's). Deze middelen worden voornamelijk toegepast als anti-depressiva en angstverminderende stoffen. Hoewel dierexperimenten en vroege studies veelbelovend leken, blijkt uit een recent overzicht van klinische studies dat de toepassing van SSRI's weinig effectief is gebleken in studies met patiënten met wisselende mate van co-morbiditeit (depressie en angststoornissen), terwijl in een studie met alcoholafhankelijken die allen depressief waren de resultaten gemengd waren (fluoxetine-studie; Garbutt *et al*., 1999). Voor andere serotonerge middelen zoals buspiron (een 5-HT_{1A}-antagonist, in gebruik voor de behandeling van angststoornissen), ritanserin (een 5-HT_2-antagonist), ondansetron (een 5-HT_3-antagonist) en lithium werden eveneens gemengde resultaten gevonden. Mogelijk is het gebruik van SSRI's en andere serotonerge middelen in de behandeling van alcoholverslaving alleen bruikbaar indien er sprake is van een primaire psychiatrische co-morbiditeit.

Andere geneesmiddelen (bestaand of in onderzoek) die geopperd zijn voor de behandeling van uiteenlopende aspecten van alcoholmisbruik en -verslaving, zijn te verdelen in vier categorieën (Valverius & Borg, 1995): (1) middelen die diverse aspecten van alcoholintoxicatie tegengaan, (2) middelen die de alcoholinname remmen, (3) middelen die diverse symptomen van fysieke alcoholafhankelijkheid tegengaan en (4) middelen die de medische consequenties van hoge alcoholinname bestrijden.

In de eerste categorie wordt RO15-4513, een benzodiazepine dat de werking van ethanol op de $GABA_A$-receptor tegengaat, genoemd. RO15-4513 kan wel bepaalde gedragseffecten van een alcoholintoxicatie verminderen, maar niet de alcohol-geïnduceerde hypothermie.

Onder de middelen die de alcoholinname remmen worden een aantal middelen gerangschikt die reeds eerder besproken zijn (SSRI's, naltrexon, acamprosaat, disulfiram). Naast naltrexon worden nieuwe opiaat-antagonisten ontwikkeld, waaronder nalmefen, dat een grotere μ-opioïde selectiviteit heeft dan naltrexon (Mason et al., 1999). Door Valverius & Borg (1995) wordt geopperd dat stoffen die het dopaminerge systeem beïnvloeden, zoals bromocryptine, van belang kunnen zijn. Het belang van het dopami-

nerge systeem bij alcoholverslaving is echter nog niet vastgesteld. Tenslotte worden andere neuromodulatoren en hormonen genoemd, zoals het neuropeptide cholecystokinine, melatonine en de calciumkanaal-antagonist nifedipine. Deze stoffen zullen in verder onderzoek nieuw licht kunnen werpen op de mechanismen die tot alcoholverslaving leiden en daardoor nieuwe mogelijkheden kunnen bieden tot de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van alcoholverslaving. Het is op dit moment echter nog volstrekt onduidelijk welke van deze middelen een reële bijdrage zullen kunnen leveren.

In de groep van geneesmiddelen die de fysieke afhankelijkheid van alcohol en het onthoudingssyndroom bestrijden horen in de eerste plaats de benzodiazepinen thuis. Nieuwe middelen in deze groep zouden minstens even effectief als reeds bestaande benzodiazepinen moeten zijn en minder ongewenste bijwerkingen moeten hebben. Een ander neurotransmittersysteem dat een rol speelt bij de fysieke afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen is de glutamaat-receptor. Nieuwe middelen die aangrijpen op deze receptor zullen effectief moeten blijken, zonder dat zij nadelige bijwerkingen hebben van bestaande glutamaat-antagonisten, zoals hallucinaties en dissociatieve anesthesie.

Valverius & Borg (1995) noemen in de categorie van geneesmiddelen, die de medische consequenties van hoge alcoholinname moeten tegengaan, een reeks van stoffen die getest zijn. Het enige middel dat tot nu toe effectief is gebleken is echter thiamine (vitamine B_1) in de bestrijding van het Wernicke syndroom.

Afhankelijkheid van heroïne

In het laatste decennium is onderzoek verricht (preklinisch en klinisch) naar de toepassing van partiële opioïde agonisten, zoals buprenorfine. Door de partieel agonistische werking worden deze stoffen door de verslaafde beter geaccepteerd dan volledig antagonistisch werkende opioïden (Mello & Negus, 1996).

Met betrekking tot een groep heroïneverslaafden, die ondanks veel pogingen niet van hun verslaving afkomen wordt thans in Nederland een experiment uitgevoerd door medische verstrekking van heroïne aan deze patiënten. Er nemen ongeveer 600 personen aan deel en de onderzoeksresultaten zijn in 2002 bekend. Farmacologisch gezien is geen sprake van therapie van de afhankelijkheid, daar de verslaving in stand wordt gehouden. De verstrekking heeft dan ook als doel veel van de bijkomende gezondheids- en psychosociale problematiek te reduceren.

In een ander medisch experiment onder heroïneafhankelijken dat thans in Nederland plaatsvindt, wordt voor de detoxicificatie naloxon (een opioid antagonist), al of niet onder narcose, en tijdens de daaropvolgende intensieve begeleiding naltrexon (eveneens een opioid antagonist) gegeven. Zoals reeds eerder aangegeven werkt dit middel alleen bij volledige therapietrouw. Het uiteindelijke succes van deze behandelmethode zal daarom afhankelijk zijn van de motivatie van de verslaafden die deelnemen aan het experiment.

Vanuit zelfhulpgroepen van heroïneverslaafden wordt geclaimd dat de wortel van de Afrikaanse plant Tabernanthe iboga ontwenningverschijnselen tegengaat en gedurende lange tijd de ‘craving’ naar heroïne vermindert. Hiervoor is echter geen evidentie.

Afhankelijkheid van cocaïne

De oorlog tegen de drugs heeft in de Verenigde Staten ertoe geleid dat er een leger van onderzoekers is gemobiliseerd, dat onderzoek verricht naar wegen om verslaving aan psychotrope stoffen te behandelen. Verslaving aan cocaïne is daarbij een van de belangrijke aandachtspunten. Zowel bestaande als nieuwe liganden van zeer uiteenlopende receptoren in de hersenen worden uitgeprobeerd op hun effectiviteit om de afhankelijkheid van cocaïne te verminderen (Morris, 1998).

Dopamine antagonisten blijken slechts zo nu en dan de zelfbekrachtigende werking van cocaïne tegen te gaan en de resultaten zijn vaak inconsistent. Mede door het gebrek aan selectiviteit lijken deze stoffen niet het ideale profiel te hebben om cocaïneafhankelijkheid te behandelen. Dopamine agonisten hebben vaak toxische bijwerkingen en kunnen van zichzelf eveneens een positief bekrachtigende werking hebben. Enerzijds maakt dat deze verbindingen vatbaar voor misbruik, anderzijds zal het wel de therapietrouw bevorderen. Met betrekking tot het dopaminerge systeem hebben experimenten met partiële dopamine agonisten (terguride, BP897) gunstige preklinische resultaten gegeven (Pilla *et al*., 1999; Koob and Caine, 1999). Of deze stoffen ook klinisch goede resultaten geven, zal nog moeten blijken.

Opioïde agonisten, antagonisten en partiële agonisten zijn getest op hun effectiviteit om cocaïneafhankelijkheid tegen te gaan. Naltrexon (antagonist) is in klinische studies niet effectief gebleken, hetgeen onder andere veroorzaakt wordt door de geringe therapietrouw bij dit middel. Ook hier lijkt de toepassing van de partiële agonisten de gulden middenweg te zijn. Buprenorfine blijkt effectief te zijn in het verminderen van het gebruik van zowel cocaïne als heroïne in verslaafden die van beide stoffen sterk afhankelijk zijn.

Tevens zijn nog tal van stoffen met andere aangrijpingspunten onderzocht. Mecamylamine, een nicotine antagonist, reduceerde in cocaïneverslaafden de door externe stimuli geïnduceerde craving naar cocaïne (Reid *et al*., 1999). In de VS loopt een fase 3 klinisch onderzoek naar de toepassing van het anti-parkinsonmiddel selegeline (een MAO-B remmer). Het anti-epilepticum carbamezepine gaf over het algemeen teleurstellende resultaten. De SSRI fluoxetine gaf bij gebruik bij verslaafden aan cocaïne en heroïne aanvankelijk goede resultaten, maar bleek bij een dubbelblind placebo gecontroleerde studie niet effectief. De GABA-erge stof baclofen is tot op heden alleen in dierproeven getest. Het antipsychoticum clozapine, dat affiniteit heeft voor zowel dopaminerge, cholinerge, serotonerge en GABA-erge receptoren verlaagde de zelftoediening van cocaïne in ratten, maar in apen had het alleen effect op de gevoeligheid voor cocaïne. Ibogaïne, dat eveneens affiniteit vertoont voor uiteenlopende neurotransmittersystemen, remde de zelftoediening van cocaïne in dierexperimenten. Deze remming bleek echter niet-specifiek te zijn.

Daar nog veel klinisch onderzoek gedaan moet worden alvorens conclusies omtrent de effectiviteit van de diverse farmaca getrokken kunnen worden, is het op dit moment moeilijk voorspellingen te doen welke stoffen het kansrijkst zijn.

Afhankelijkheid van nicotine

Een benadering die afwijkt van het toedienen van nicotine middels pleisters, kauwgum, spray of inhaler, is het gebruik van nicotinevrije farmaca. Sinds eind 1999 is het atypische antidepressivum bupropion (een noradrenaline en dopamine heropname remmer) als hulpmiddel bij het stoppen met roken op de Nederlandse markt. Een ander met bupropion vergelijkbaar middel is 1555U88, dat zich in fase 2 van het klinisch onderzoek bevindt.

De resultaten van een studie met mecamylamine, een nicotine antagonist (zie hiervoor) en dierproeven met nicotinetoediening suggereren dat stimulatie van nicotinereceptoren een rol speelt in de verwerving en instandhouding van craving. Mogelijkerwijs zou behandeling van nicotineverslaving daarom ook indirect kunnen bijdragen aan het opheffen of verminderen van verslaving aan andere psychotrope stoffen.

9.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Naast de chemisch-farmaceutische benadering zijn er twee nieuwe wegen waarlangs gezocht wordt naar behandeling van verslaving: de immunologische en de moleculair biologische.

In de farmaceutische industrie wordt onderzoek verricht naar de ontwikkeling en toepassing van een cocaïne- en een nicotinevaccin. Ook wordt er geëxperimenteerd met katalytische 'anti-bodies' die cocaïne niet alleen moeten binden, maar tevens afbreken in onwerkzame bestanddelen. Of en wanneer, deze benaderingen uiteindelijk klinisch toepasbaar zullen zijn valt op dit moment moeilijk te voorzien.

Het genetisch onderzoek naar verslaving zal meer inzicht geven welke erfelijke factoren (genen) een rol spelen bij (het risico op) het ontstaan van verslaving aan psychotrope stoffen. Dit inzicht zal in de toekomst wellicht kunnen helpen bij het stellen van een diagnose en de doelgerichtere toepassing van farmacotherapie. Ook kan het onderzoek kennis opleveren die kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe farmaca. Of een grotere kennis van de genetica van verslaving zal leiden naar een of andere vorm van gentherapie is op dit moment nog niet te voorzien. Vele factoren spelen immers een rol bij het ontstaan van verslaving. Voor zover het genetische factoren betreft, zal blijken dat vele genen betrokken zijn bij het ontstaan van verslaving. Veel van de genen die bij het ontstaan van verslaving een rol spelen, zijn ook van belang bij normaal gedrag, zoals leergedrag, voeding, drinken, etc. Bovendien is er bij het ontstaan van verslaving altijd sprake van een intensief samenspel van aanleg (erfelijkheid), persoonlijkheid en omgevingsfactoren.

Kortom de grotere kennis die er verworven zal worden omtrent het ontstaan en voortbestaan van verslaving zal kunnen leiden tot de ontwikkeling van meer verfijnde farmaca die doelgerichter ingezet kunnen worden.

9.2 Toekomstige farmacotherapie bij verslaving: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht (voor de korte tot middellange termijn).

De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van verslaving kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor verslaving zijn met name de extramurale farmaceutische hulp en de geestelijke gezondheidszorg (GGZ) van belang. De consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid, worden buiten beschouwing gelaten.

De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

9.2.1 Uitgangssituatie

Bevolkingsonderzoeken naar het vóórkomen van verslavingsproblematiek (exclusief nicotineverslaving) zijn schaars, en als ze al verricht worden gebeurt dit niet met vaste regelmaat. Een probleem is bovendien dat verslaafden moeilijk worden bereikt.

Het grootste deel van de verslavingsproblematiek in Nederland betreft nicotineverslaving. Het percentage rokers in de bevolking van 15 jaar en ouder is het afgelopen decennium vrij stabiel en ligt in 1999 rond de 34% (mannen 37% en vrouwen 31%; Stivoro, 2000). In absolute aantallen komt dat neer op 4,4 miljoen rokers per 1-1-2000. Er worden gemiddeld 20 sigaretten per dag gerookt (Stivoro, 2000).

Het qua omvang tweede verslavingsprobleem is alcoholverslaving. Volgens het NEMESIS-onderzoek (NEtherlands MEntal health Survey and Incidence Study) waren er in 1996 280.000 personen van 18-64 jaar met alcoholafhankelijkheid, dat wil zeggen verlies van controle over het drinken (237.000 mannen en 43.000 vrouwen) en 260.000 personen met alcolholmisbruik, dat wil zeggen problematisch drinken (ruim 210.000 mannen en bijna 49.000 vrouwen) (De Zwart & Bijl, 1997). In totaal gaat het om 540.000 personen met alcoholafhankelijkheid of –misbruik. Vanwege onderrapportage ligt dit aantal lager dan het aantal zware drinkers dat op basis van alcohol verkoopcijfers kan worden berekend: ongeveer 650.000 mensen drinken dagelijks tenminste 8 glazen bier, wijn of gedistilleerd (De Zwart, 1998).

Het aantal opiaatverslaafden (voornamelijk heroïne) wordt in Nederland geschat op 25.000-28.000. Van de opiaatverslaafden gebruikt naar schatting 90% tevens cocaïne. Gegevens over het aantal cocaïnegebruikers ontbreken, maar het aantal actuele gebruikers groeit (Nationale Drugmonitor, 1999).

De Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 geeft een beeld van de gezondheidsproblematiek die samenhangt met het gebruik van de verschillende psychotrope

stoffen, met name roken, alcohol en druggebruik. Hiernaar wordt kortheidshalve verwezen (Ruwaard & Kramers, 1997; Maas et al., 1997).

De kosten van de behandeling van alcohol- en drugsproblematiek zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten hiervan geschat op 485 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,8% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. *Tabel 9.1* geeft de verdeling van de kosten naar geslacht en zorgsector.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

De kosten van gezondheidszorg voor aan roken gerelateerde ziekten (hartziekten, beroerte, longkanker, overige kankers en COPD) bedroegen in 1988 ruim 1,8 miljard gulden. De kosten voor mannen zijn twee keer zo hoog als voor vrouwen (Barendregt et al., 1997). Recentere gegevens zijn niet beschikbaar. Door verschillen in berekeningswijze zijn de kosten van roken moeilijk te vergelijken met de kosten van alcohol- en drugsproblematiek uit *tabel 9.1*.

Meer recente gegevens over de ambulante verslavingszorg zijn te ontlenen aan het Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS). Bij de ambulante instellingen voor verslavingszorg waren in 1998 ruim 25.000 personen voor alcoholverslaving ingeschreven, bijna 21.000 voor heroïneverslaving en bijna 6.000 voor cocaïneverslaving (Ouwehand et al., 2000). Bij de opiaatgebruikers (met name heroïne) bereikt de verslavingszorg 60-80% (De Zwart, 1998). In 1998 kregen tenminste 13.500 personen methadon (Nationale Drugmonitor, 1999). Geschat wordt dat de (ambulante en intramurale) instellingen voor verslavingszorg circa 10% van de excessieve drinkers bereiken (De Zwart, 1998). Het bereik van de verslavingszorg voor alcoholproblematiek is derhalve veel lager dan voor drugsproblematiek.

Tabel 9.1: Kosten van gezondheidszorg voor alcohol- en drugsproblematiek in 1994, naar geslacht en zorgsector, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	0,1	0,0	0,1
- verpleegdagen	17,0	8,4	25,2
- dagbehandeling	0,1	0,1	0,2
- polikliniek	3,8	0,9	4,7
Categorale ziekenhuizen	9,2	5,5	14,7
Huisartsenzorg	5,6	5,0	10,6
Extramurale farmaceutische hulp	6,2	4,4	10,6
Intra- en semimurale geestelijke gezondheidszorg	202,4	67,5	269,9
Extramurale geestelijke gezondheidszorg	85,3	29,9	115,2
Verzorgingshuizen[a]	2,5	2,4	4,9
Verpleeghuizen	18,1	9,0	27,1
Ambulancevervoer	1,1	0,9	2,0
Totaal	*351,4*	*134,0*	*485,4*

a) exclusief woonkosten.

9.2.2 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Nicotine

Behalve de hulpmiddelen bij het stoppen met roken, is het percentage rokers dat jaarlijks gemotiveerd is om te stoppen met roken van belang voor het toekomstig percentage rokers. Uit een onderzoek van Twisk et al. (1995) blijkt dat van de scholieren die op 16-jarige leeftijd roken, ruim de helft een poging doet om te stoppen met roken voordat ze 21 zijn. Iets minder dan een derde slaagt daar ook in. Gegevens van Stivoro laten zien dat 53% van de volwassen rokers in 1995 een stoppoging ondernam. Daarvan slaagt ongeveer 10% erin om dat langer dan 1 jaar vol te houden (Smit, 1997). Het is niet bekend welk deel van deze personen gebruik heeft gemaakt van nicotinehoudende preparaten (kauwgom, pleisters, etc.).

Uit een grote studie in 17 Europese landen naar de motivatie om te stoppen met roken bleek dat in Nederland zowel onder de mannelijke als vrouwelijke rokers van 18 jaar en ouder tweederde deel wilde stoppen. Van de zware rokers die wilden stoppen had 43% van de arts het advies gekregen om te stoppen. Bij de minder zware rokers was dat slechts een kwart. Een vijfde deel van de zware rokers die wilden stoppen kregen daarbij ook daadwerkelijk ondersteuning van de arts (counseling) tegenover bijna 9% van de minder zware rokers (Boyle et al., 2000).

Bupropion kwam eind 1999 beschikbaar als hulpmiddel bij stoppen met roken. Uit de hiervoor genoemde studies van Hurt et al. (1997) en Jorenby et al. (1999) bleek dat 23% van een groep rokers die zeven, respectievelijk negen weken werd behandeld met bupropion na een jaar nog steeds niet rookte vergeleken met 12%, respectievelijk 6% in de placebogroep. Gegevens over een langere follow-up dan een jaar ontbreken echter. Ook waren de personen in deze trials geselecteerd op een goede gezondheid. Er zijn nog geen onderzoeksgegevens over het gebruik van bupropion door rokers met astma, COPD en hart- en vaatziekten, terwijl juist voor deze hoogrisicogroepen stoppen met roken van groot belang is. Voor de COPD-groep wordt gesteld dat stoppen met roken een grotere bijdrage levert aan het stabiliseren dan wel verbeteren van het ziekteproces dan de tot nu toe beschikbare medicatie (Heijdra et al., 2000). Voorgesteld wordt om het middel onder strikte controle en begeleiding voor te schrijven aan astma- en COPD-patiënten die alleen inhalatiemedicatie gebruiken. Er treden namelijk interacties op met orale corticosteroïden en theofyllinepreparaten. Bij cardiovasculaire aandoeningen is eveneens voorzichtigheid geboden vanwege interacties met β-blokkers en bepaalde antiarrhytmica. Absolute contra-indicaties bestaan er voor patiënten met epilepsie, eetstoornissen en het gebruik van MAO-remmers (Heijdra et al., 2000).

In tegenstelling tot hetgeen naar voren kwam uit de Cochrane Review (Sigaly et al., 2000), zijn de Nederlandse geraadpleegde deskundigen van mening dat gecombineerd gebruik van nicotineproducten (pleisters, kauwgom) wel van belang is om hogere nicotinespiegels te bewerkstelligen. Hoewel er aanwijzingen zijn dat een gecombineerd gebruik van bupropion met nicotinepleisters mogelijk een groter effect heeft dan bupropion alleen, is het nog te vroeg om dit te adviseren, aangezien dit nog onvoldoende is onderzocht (Heijdra et al., 2000).

Tijdens de expert meeting werd de verwachting uitgesproken dat er op korte tot middellange termijn geen belangrijke ontwikkelingen zullen plaatsvinden in middelen voor nicotineverslaving.

Alcohol

Tijdens de expert meeting werd de verwachting uitgesproken dat naltrexon met name belangrijk zal worden ter beperking van overmatig alcoholgebruik (doorschieten voorkomen) en niet zozeer voor de behandeling van verslaving. Het gebruik zal tijdelijk/met periodes zijn. Onderzoek naar de precieze indicatie moet nog worden afgerond. De potentiële doelgroep is groot. Het wordt wel gecombineerd met SSRI's en andere serotonerge middelen.

Acamprosaat heeft een andere doelstelling dan naltrexon, namelijk gericht op abstinentie. Mogelijk kan acamprosaat ook worden toegepast bij alcoholmisbruik, maar dat moet nog uit onderzoek blijken. Het wordt ook in combinatie met disulfiran gegeven. De geraadpleegde experts benadrukten het belang van nieuwe middelen die de fysieke afhankelijkheid en de onthoudingsverschijnselen tegengaan en die werken op het glutaminerge systeem ('acamprosaatachtige middelen').

Heroïne

De partiële opioïde agonisten (zoals buprenorfine) vormen volgens de geraadpleegde deskundigen een belangrijke aanvulling op de bestaande behandelingsmogelijkheden. De doelgroep betreft mensen die niet naar de methadonbus willen, naar schatting een groep van 10.000 verslaafden.

De behandeling met naloxon, gevolgd door naltrexon, staat of valt met therapietrouw. Hierdoor zal het maar voor een kleine groep nuttig zijn (minder dan 5.000), zo werd gesteld tijdens de expert meeting.

Cocaïne

Er is op dit moment geen enkel middel beschikbaar voor de behandeling van cocaïneverslaving, en het is op korte termijn ook niet te verwachten dat deze beschikbaar komen, ondanks de enorme onderzoeksinspanningen (vooral in Amerika in het kader van de 'war on drugs').

9.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Zoals hierboven opgemerkt staat of valt de hulpverlening aan verslaafden met de motivatie van de verslaafde. Tijdens de expert meeting werd er op gewezen dat motivatie geen statisch gegeven is, maar een dynamische interactie tussen hulpverlener en cliënt.

Extramurale farmaceutische zorg en hulpmiddelen bij stoppen met roken

Alle nicotinehoudende preparaten behoren tot de 'zelfzorgmiddelen' en worden derhalve niet vergoed. Ook bupropion, hoewel alleen verkrijgbaar op recept, wordt niet vergoed in het kader van de sociale ziektekostenverzekering. De fabrikant van bupropion adviseert een kuur van 9 weken, die in totaal circa *f*375,- kost (een startverpakking voor de eerste 14 dagen en een vervolgverpakking voor de resterende 7 weken), inclusief een ondersteuningsboekje 'Start nu'. De kosten van bupropion per dag komen op circa *f*5,50, iets goedkoper dan een pakje sigaretten en ongeveer even duur als de nicotinevervangende producten, die over het algemeen langer worden gebruikt (Heijdra et al., 2000). Het College voor zorgverzekeringen heeft een raming gepubliceerd voor de jaarlijkse macro-kosten van bupropion. Deze komt op maximaal 75 miljoen gulden per jaar (uitgaande van 800.000 volwassenen, die eind 1999 een stoppoging hebben ondernomen, waarvan naar schatting 23% naar de huisarts gaat en bupropion krijgt voorgeschreven). Het betreft hier een schatting van de fabrikant van bupropion. Het is niet duidelijk waarop het percentage van 23 is gebaseerd.

Over de beslissing van de Minister van VWS om bupropion niet te vergoeden is een debat gaande. Voorstanders van vergoeding (medici, maatschappelijke organisaties en uiteraard de producent) hanteren als argument dat de kosten van bupropion niet opwegen tegen de gezondheidswinst en de andere gezondheidszorgkosten die worden bespaard. Daarnaast zou het anti-rookbeleid zich niet alleen dienen te richten op preventie van roken en het beschermen van niet-rokers, maar ook op het ondersteunen van stoppen met roken. Het College voor zorgverzekeringen stelt daarentegen dat 65% van de pogingen om te stoppen met roken wordt uitgevoerd zonder gebruik van hulpmiddelen of hulp van derden. Bupropion en nicotinevervangende preparaten zijn middelen die voor 'eigen rekening en verantwoordelijkheid' genomen kunnen worden en niet ten laste dienen te komen van de sociale ziektekostenverzekering (CVZ, 2000).

Stivoro heeft diverse projecten opgezet met 'minimale interventiestrategieën stoppen met roken', waarbij verschillende groepen zorgverleners als partners/intermediairs fungeren (huisartsen, cardiologen, longartsen en verloskundigen). Deze projecten zijn gericht op rokende patiënten in de huisartspraktijk, en rokers onder hart- en vaatpatiënten, longpatiënten en zwangere vrouwen (Stivoro, 2000).

Verslavingszorg ten aanzien van alcohol en drugs

De bij de verslavingszorg betrokken instanties hebben aangedrongen op versterking van de medische en farmaceutische zorg binnen de verslavingszorg (GGZ Nederland, 1999). Er is een aantal knelpunten die deels met de financieringsstructuur van de verslavingszorg, deels met de inbedding van medische zorg in de verslavingszorg en de afbakening met de eerste lijn te maken hebben. Voor de medicatie moeten verschillende financieringen worden aangesproken:

- voor de methadonverstrekking: subsidiëring via het algemeen fonds bijzondere ziektekosten; gestreefd wordt naar een structurele regeling;
- voor de cliënten die in de verslavingskliniek zijn opgenomen: het via de AWBZ ter beschikking gestelde budget van de kliniek;

- voor de cliënten die in deeltijd zijn opgenomen of zorg krijgen in de polikliniek: de ziekenfonds- of particuliere verzekering;
- voor de cliënten van de overige ambulante verslavingszorg: het door de gemeente gefinancierde budget van de instelling op basis van de Welzijnswet.

Met name bij de laatstgenoemde financieringsvorm ontstaat een steeds grotere discrepantie tussen de medische en farmacologische state of the art en wat in de praktijk te realiseren is, aldus GGZ-Nederland. Een 'U-bocht'-constructie via de huisartsen zou leiden tot onnodige consulten.

Het beschikbaar komen van meer mogelijkheden tot farmacotherapie van alcohol- en drugverslaving zou deze problematiek kunnen versterken. Het is niet duidelijk in hoeverre de algemene knelpunten binnen de verslavingszorg ook gelden voor de farmaceutische zorg binnen de verslavingszorg. Deze algemene knelpunten betreffen onder meer onvoldoende toegankelijkheid voor allochtone verslaafden en vrouwelijke verslaafden, relatief meer aandacht voor drugverslaafden dan voor alcoholverslaafden, onvoldoende duidelijkheid over de effectiviteit van het huidige zorgaanbod, onvoldoende ontwikkeling van protocollering en kwaliteitssystemen, en geen adequaat hulpaanbod voor verslaafden met psychische stoornissen (VWS, 1998). De sector werkt aan verbetering op basis van het project 'Verslavingszorg herijkt' en het ontwikkelingsplan 'Resultaten scoren' (VWS, 2000).

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat op korte termijn eventuele nieuwe middelen ter ondersteuning van stoppen met roken geen effecten hebben op de kosten van extramurale farmaceutische zorg, maar mogelijk wel op de huisartsenzorg. Meer mogelijkheden tot farmacotherapie bij alcohol- en drugsverslaving zal leiden tot een versterking van de knelpunten die thans reeds bestaan bij de verslavingszorg. Dit alles onder voorwaarde van gelijkblijvende financieringssytematieken.

Literatuur

APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Fourth edition. Washington DC, 1994.

Barendregt JJ, Bonneux L, Maas PJ van der. De medische kosten van roken. In : Berg Jeths A van den (eindred.).Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. VII. Gezondheid en zorg in de toekomst. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997:118-127.

Boyle P, Gandini S, Robertson C, et al. Characteristics of smokers' attitudes towards stopping. Survey of 10,295 smokers in representative samples from 17 European countries. European Journal of Public Health 2000; 10 (3 supplement): 5-14.

Brink W van den. Epidemiologie en classificatie van alcoholproblemen. In: Geerlings PJ, Brink W van den, Schippers GM (red.): Behandelingsstrategiën bij alcoholproblemen. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996: 1-9.

CVZ (College voor zorgverzekeringen). Beoordeling amfebutamon (Zyban). Advies CVZ 76/40 + 2 bijlagen. Amstelveen: CVZ, 2000.

Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. JAMA 1999; 281 (14): 1318-1325.

Geerlings PJ. Farmacotherapie in het kader van terugvalpreventie bij alcoholverslaafden. In: Geerlings PJ, Brink W van den, Schippers GM (red.): Behandelingsstrategiën bij alcoholproblemen. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996: 72-80.

Gezondheidsraad. Naar een doelmatig gebruik van benzodiazepines. Advies nr. 1998/20. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998.

Gezondheidsraad: Commissie Medicamenteuze Interventies bij Drugsverslaving, Het voorschrijven van heroïne aan verslaafden aan heroïne. Publikatie nr 1995/12. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995.

GGZ Nederland. Versterking van de medische zorg in de verslavingszorg. Utrecht: GGZ Nederland, 1999.

GIP/CVZ (Geneesmiddelen Informatie Project/College voor zorgverzekeringen). GIP-Signaal – Gebruik van benzodiazepinen 1993-1998. Amstelveen: CVZ, 2000.

Heijdra YF, Spiegel PI van, Bootsma GP, Berkmortel FPWJ van den, Wollersheim H. Bupropion: een effectief nieuw hulpmiddel bij het stoppen met roken. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 2138-2142.

Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med. 1997; 337: 1195-1202.

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.

Koob GF, Caine SB. Cocaine addiction therapy - Are we partially there? Nature Medicine 1999: 9: 993-995.

Kranzler HR, Rounsaville BJ (red.). Dual diagnosis and treatment. Substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders. New York/Basel/Hong Kong: Marcel Dekker, 1998.

Laan JW van der. Afhankelijkheid van psychotrope middelen. In: Wesseling H, Neef C, Graeff PA de (eindred.): Algemene farmacotherapie. Het geneesmiddel in theorie en praktijk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1999: 195-213.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Mathias R. NIDA pursues many approaches to reversing methaphetamine's neurotoxic effects. NIDA Notes 2000;15: 5-11.

Mello NK, Negus SS. Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioïd abuse using drug self-administration procedures. Neuropsychopharmacology 1996; 14: 375-424.

Morris K. Seeking ways to crack cocaine addiction. Lancet 1998; 352: 1290.

Nationale Drugmonitor. Jaarbericht 1999. Utrecht: Bureau NDM, 1999.

O'Malley SS. Opioïd antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. Alcohol and alcoholism 1996; 31(suppl. 1): 77-81.

Ouwehand AW, Alem VCM van, Vetten LJ de, Boonzajer Flaes S. Kerncijfers Verslavingszorg 1999. Houten: Stichting Informatievoorziening Verslavingszorg (IVV), 1999.

Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, Schwartz JC, Everitt BJ, Sokoloff P. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. Nature 1999;400: 371-375.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Ree JM van, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJMJ. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine. Pharmacol Rev 1999; 51: 341-396.

Ree JM van. De farmacologie van verslaving. Ned Tijdschr Geneeskd. 1995; 139: 2610-2613.

Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Berger SP. A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. Neuropsychopharmacology 1999; 20: 297-307.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.

Smit HA. Roken. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 684-691.

Stivoro. Jaarverslag 1999. Den Haag: Stichting Volksgezondheid en Roken, 2000.

Twisk JWR, Lenthe FJ van, Kemper HCG, Mechelen W van. De longitudinale ontwikkeling van rookgedrag bij mannen en vrouwen tussen 13 en 27 jaar en de relatie met biologische risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1790-1793.

Valverius P, Borg S. Emerging approaches to pharmacotherapy of alcohol abuse and dependence. In: Tabakof B, Hoffman PL (eindred.): WHO expert series on biological psychiatry; volume 4: Biological aspects of alcoholism. Seattle-Toronto-Bern-Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers, 1995: 269-297.

VWS. Beleidsvisie Geestelijke Gezondheidszorg 1999. Den Haag: Ministerie van VWS, 1998.

VWS. Zorgnota 2001. Den Haag: Ministerie van VWS, 2000.

Zwart W de, Bijl RV. Afhankelijkheid van alcohol, drugs of andere middelen. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 323-335.

Zwart W de. Alcohol in de samenleving. State of the art, met een aanzet tot discussie. Utrecht: Trimbos-instituut, 1998.

10 CORONAIRE HARTZIEKTEN

Samenvatting

De belangrijkste verschijningsvormen van coronaire hartziekten zijn het acute myocardinfarct (hartinfarct) en angina pectoris ('pijn op de borst'). Cardiovasculaire risicofactoren kunnen leiden tot verdikking en verharding van de coronairvaten (atherosclerose), waardoor zuurstoftekort (ischaemie) kan optreden. Atherosclerose kan tevens leiden tot stolselvorming (coronaire trombose) en uiteindelijk tot afsluiting van het kransslagvat, gevolgd door weefselbeschadiging en uiteindelijk weefselsterfte (myocardinfarct).

Naar schatting waren er per 1-1-2000 in totaal 275.000 personen in de bevolking met een doorgemaakt hartinfarct. Naar schatting kregen huisartsen in 1999 te maken met ruim 26.000 nieuwe hartinfarcten.

De medicamenteuze behandeling richt zich op zowel preventie als behandeling. Bij preventie gaat het zowel om de fase waarin nog geen manifeste vaatschade is (primaire preventie) als de fase waarin dat wel het geval is (secundaire preventie). Hierbij is ook een belangrijke rol weggelegd voor niet-medicamenteuze leefregels, waaronder dieet, lichamelijke activiteit en stoppen met roken. Bij de behandeling van hypertensie gaat het nog steeds om geneesmiddelgroepen, die reeds lang op de markt zijn: diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, Angiotensine Converting Enzyme (ACE)-remmers en, in mindere mate, α1-receptor antagonisten. De angiotensine II-antagonisten vormen de enige nieuwe groep antihypertensiva die zich in korte tijd een plaats verworven heeft. Verhoogd cholesterol wordt hoofdzakelijk behandeld met statines.

De medicamenteuze behandeling van symptomen van inspanningsgebonden angina pectoris bestaat van oudsher uit nitraten, β-blokkers en calciumantagonisten. Kortwerkende nitraten worden toegepast ter coupering van een aanval van angina pectoris, terwijl langwerkende nitraten vooral worden gebruikt voor de onderhoudsbehandeling. Bij onvoldoende effect kunnen β-blokkers en calciumantagonisten ook gecombineerd worden.

Antitrombotische behandeling met aspirine is standaard geworden voor alle patiënten met manifeste ischemische hartziekte, en dus ook stabiele angina pectoris. Clopidogrel is een andere trombocytenaggregatieremmer die recentelijk is geregistreerd. Gelet op de hoge kosten lijkt de toepassing zich te beperken tot patiënten die aspirine niet goed verdragen.

De basisbehandeling van onstabiele angina pectoris bestaat uit nitraten, β-blokkers, en antitrombotica (heparine en aspirine) en is enerzijds gericht op symptoombehandeling, anderzijds op voorkómen van een sterk verhoogde kans op cardiale sterfte, (recidief) hartinfarct en recidief klachten. Calciumantagonisten komen alleen in aanmerking in combinatie met β-blokkers. Aspirine is ook hier standaardbehandeling, maar de intraveneus toegediende heparine wordt in toenemende mate vervangen door de zogenaamde laagmoleculaire heparinen. Glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten worden aanbevolen bij patiënten met ST-elevatie op het ECG of andere risicofactoren, en bij patiënten die een PTCA (dotterbehandeling) ondergaan.

Bij de behandeling van het myocardinfarct gaat het in de acute fase vaak om de behandeling van symptomen, maar soms is het mogelijk om ook oorzakelijk te behandelen, zoals de stolseloplossende (thrombolytische) behandeling van het afgesloten bloedvat. Hieronder vallen ook niet-medicamenteuze interventies zoals coronaire bypass chirurgie en PTCA, al of niet gevolgd door het plaatsen van een stent.

De medicamenteuze behandeling van het myocardinfarct is gericht op het behandelen van pijn en van eventuele complicaties (ritmestoornissen) en op het voorkómen van erger. Nitraten (intraveneus, oraal, transdermaal) zijn geschikt voor pijnbestrijding, maar beïnvloeden de uitkomst niet. β-blokkers verbeteren beide en behoren vooral bij hoogrisicopatiënten tot de standaardbehandeling. Van een groot aantal ACE-remmers is inmiddels aangetoond dat toediening van deze middelen in geval van aanwezigheid van linkerventrikeldysfunctie, al of niet gepaard gaand met symptomen, tot een aanzienlijke verbetering leidt van de mortaliteit met afname van de kans op hartfalen. Aspirine is standaard en behandeling daarmee dient zo snel mogelijk aangevangen te worden. Thrombolytische therapie wordt in de meeste gevallen gecombineerd met heparine. Onderhoudsbehandeling met orale anticoagulantia wordt, in plaats van aspirine, gegeven wanneer er een verhoogd risico bestaat op stolselvorming.

De toekomstverwachtingen voor de medicamenteuze behandeling van coronaire hartziekten voor de komende 10 jaar zijn:

- Er zal nog meer aandacht komen voor primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziek-

ten. Hierbij zal een geïntegreerde aanpak voorop staan. Wat betreft de klassen van geneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie en verhoogd cholesterol zijn de komende vijf jaar geen doorbraken te verwachten.
- Er vindt een bredere toepassing van bestaande middelen plaats. Een lage dosering aspirine zal vaker tot de standaardbehandeling behoren. Mogelijk zullen ACE-remmers, afgezien van het hartinfarct, ook meer toegepast gaan worden ter voorkoming van hart- en vaatschade.
- Er wordt op grote schaal onderzoek gedaan naar de glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten. Toepassing van deze middelen wordt aanbevolen bij patiënten met tekenen op het ECG van myocardischaemie of aanwezigheid van andere risicofactoren, in het bijzonder aanwijzingen voor celversterf, en bij patiënten die een PTCA ondergaan.
- Er is aanleiding glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten en clopidogrel bij stenting routinematig toe te passen, maar de kosten vormen een groot probleem.
- De plaats van antitrombotische therapie zal belangrijker worden.

Voor de lange termijn (10-20 jaar) zijn vooral de volgende ontwikkelingen van belang:
- Nieuwe inzichten omtrent ontsteking/infectie: indien blijkt dat deze een belangrijke rol speelt in de pathogenese van atherosclerose kan dat leiden tot ontstekingsremmende therapie, zoals COX-2 remmers, maar ook tot andere, oorzakelijke behandelingsstrategieën, zoals antibiotica. Het definitieve bewijs dat er een relatie is tussen eerdere infecties, zoals chlamydia, en later optreden van klinische symptomen van atherosclerose is echter nog niet geleverd.
- Een tweede toekomstige behandelingswijze is gentherapie. Therapeutische opties zijn onder andere gelegen in de bevordering van vaatnieuwvorming (angiogenese), teneinde door nieuwvorming van bloedvaten de circulatie rond het ischemisch hart te bevorderen, en in toediening van genetisch materiaal dat aanzet tot celremming of celbeschadiging teneinde (re)stenosering en progressie van atherosclerose tegen te gaan.

De conclusie voor de gezondheidstoestand is dat er op korte termijn meer primaire en secundaire preventie van coronaire hartziekten zal plaatsvinden met behulp van antihypertensiva en statines. Dit heeft een gunstig effect op het aantal nieuwe gevallen en recidief gebeurtenissen van coronaire hartziekten. De sterfte aan acuut hartinfarct zal naar verwachting blijven dalen door de verbeterde zorg. De toepassing van bestaande klassen van middelen voor de behandeling van angina pectoris en de gevolgen van een hartinfarct zal toenemen met een gunstig effect op het verdere beloop. Op langere termijn verandert de gezondheidstoestand mogelijk ingrijpend als blijkt dat ontsteking een rol speelt en gentherapie op grote schaal kan worden toegepast.

De conclusie ten aanzien van de gezondheidszorg is dat op korte termijn het volume aan geneesmiddelen aanzienlijk kan toenemen als gevolg van het vaker medicamenteus behandelen van risicofactoren (met name verhoogd cholesterol), het toenemend aantal patiënten met doorgemaakt myocard infarct en angina pectoris en de intensivering van de medicamenteuze therapie per patiënt. Mogelijk nemen de kosten meer dan evenredig toe vergeleken met het volume vanwege verschuiving naar duurdere middelen.

10.1 Farmacotherapie bij coronaire hartziekten: huidige situatie en toekomstverwachtingen

P.A. de Graeff

10.1.1 Inleiding

Coronaire hartziekten zijn uitingsvormen van een continuüm dat begint met cardiovasculaire risicofactoren en eindigt met sterfte. Cardiovasculaire risicofactoren predisponeren tot verdikking en verharding van de coronairvaten (atherosclerose) waardoor zuurstoftekort (ischaemie) kan optreden. Atherosclerose kan tevens leiden tot stolselvorming (coronaire trombose) en uiteindelijk tot afsluiting van het kransslagvat, gevolgd door

weefselbeschadiging en uiteindelijk weefselsterfte (myocardinfarct). Het proces begint met functionele veranderingen van de bloedvaten, waarbij een gestoorde functie van de binnenste cellaag (endotheelcel) centraal staat. Dit bevordert het ontstaan van atherosclerose en geeft aanleiding tot anatomische veranderingen. Functionele en anatomische veranderingen van de kransslagvaten bepalen uiteindelijk of er symptomen optreden en, zo ja, in welke mate en hoe de afloop is. Eén van de meest voorkomende uitingsvormen van coronaire hartziekten is de inspanningsgebonden angina pectoris (pijn op de borst), die onstabiel kan worden en dan ook in rust optreedt. In dat geval is er sprake van een acuut coronair syndroom, waarbij op het electrocardiogram (ECG) al of niet veranderingen zichtbaar kunnen worden, passend bij myocardischaemie (ST-elevatie) (Joint European Society of Cardiology, 2000). Wanneer hierbij biochemische afwijkingen optreden passend bij celversterf (necrose), spreekt men van een hartinfarct, waarbij al of niet een blijvende afwijking op het ECG in de vorm van een zogenaamde pathologische q-golf zichtbaar kan worden. Uitingsvorm en prognose van het hartinfarct worden vooral bepaald door de grootte van het infarct en het optreden van complicaties (hartruptuur, hartfalen, ritmestoornissen).

Coronaire hartziekten zijn de meest voorkomende hart- en vaatziekten en vormen een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. De medicamenteuze behandeling richt zich op zowel preventie als behandeling. Er moet een onderscheid worden gemaakt in preventie tussen de fase waarin nog geen manifeste vaatschade is (primaire preventie) en de fase waarin dat wel het geval is (secundaire preventie). Hierbij is ook een belangrijke rol weggelegd voor niet-medicamenteuze leefregels, waaronder dieet, lichamelijke activiteit, en stoppen met roken. Wat de behandeling betreft gaat het meestal om de medicamenteuze behandeling van symptomen en het voorkómen van erger, maar soms is het mogelijk om ook oorzakelijk te behandelen, zoals de stolseloplossende (thrombolytische) behandeling van het afgesloten bloedvat bij een patiënt met een recent ontstaan myocardinfarct. Hieronder vallen ook niet-medicamenteuze interventies zoals coronaire bypass chirurgie (CABG) en dotteren (angioplastiek; PTCA), eventueel gevolgd door het plaatsen van een stent, teneinde re-stenose te voorkomen, zoals steeds vaker wordt toegepast. Deze maatregelen worden vaak gecombineerd met medicamenteuze maatregelen teneinde complicaties, zoals restenosering en trombosering te voorkomen. Behandeling en preventie gaan dus hand in hand.

10.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Primaire preventie

Gedurende de laatste 15 jaar heeft grootschalig onderzoek ondubbelzinnig aangetoond dat medicamenteuze behandeling van stoornissen in de lipide stofwisseling (ongunstige cholesterol concentraties) en van hoge bloeddruk een afname kan bewerkstelligen van de kans op het optreden van manifeste coronaire hartziekten. Met het huidige therapeutisch arsenaal kunnen deze stoornissen krachtig worden aangepakt.

Bij de behandeling van hypertensie gaat het nog steeds om geneesmiddelgroepen, die

reeds lang op de markt zijn: diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, angiotensine converting enzyme (ACE)-remmers en, in mindere mate, α1-receptor antagonisten. Hiermede is het mogelijk, al of niet in onderlinge combinatie, om bij 90-95% van de patiënten een bevredigende bloeddruk te bewerkstelligen. De angiotensine II-antagonisten zijn de enige nieuwe groep antihypertensiva die zich in korte tijd een plaats verworven heeft, in het bijzonder wanneer ACE-remmers gecontraïndiceerd zijn. Nog steeds is het onduidelijk of er tussen de groepen van geneesmiddelen bij gelijke afname van de bloeddruk verschil bestaat in effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Recente gegevens wijzen hier niet op (Hansson et al., 1999a; Hansson et al., 1999b). Aangezien de meeste lange-termijnstudies zijn uitgevoerd met diuretica en β-blokkers, en omdat deze middelen ook betrekkelijk goedkoop zijn, wordt aan deze midelen in het algemeen de voorkeur gegeven bij de initiële behandeling, tenzij co-morbiditeit een andere keuze wenselijk maakt, bijvoorbeeld ACE-remmers in geval van diabetes mellitus (CBO, 2000). Ondanks deze voorkeur, die ook wordt uitgedragen in de NHG-standaard (Walma et al., 1997), nemen de ACE-remmers een steeds grotere plaats in. Ook de calciumantagonisten, waarvan de effecten op morbiditeit en mortaliteit enige tijd ter discussie stonden, nemen in populariteit toe.

De behandeling van stoornissen in de lipide stofwisseling heeft met de registratie van de hydroxymethylglutaryl-co-enzym A (HMG-CoA)-reductaseremmers (dit zijn de cholesterolsyntheseremmers of statines, zoals simvastatine, pravastatine en atorvastatine) een grote vlucht genomen, zeker toen in een grootschalig onderzoek voor het eerst aangetoond werd dat ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis van ischemische hartziekte, verlaging van een matig verhoogde cholesterolconcentratie (> 6 mmol/l) door pravastatine een gunstig effect heeft op coronaire en totale sterfte (Shepherd et al., 1995). Het heeft er toe geleid dat behandelingsadviezen met cholesterolverlagende therapie niet meer op basis van cholesterolconcentratie alleen worden gegeven, maar ook op basis van risicoschatting (Nederlandse Hartstichting, 1997). In de tweede herziening Consensus Cholesterol (CBO, 1998) wordt dan ook geadviseerd medicamenteuze behandeling, in het bijzonder behandeling met cholesterolsynthese remmende middelen, te overwegen bij de groep personen met een combinatie van hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en een hoog risico op het ontstaan van manifest vaatlijden, en patiënten met familiaire hypercholesterolemie. Het CBO schat dat circa 150.000-300.000 mensen in Nederland voor *primaire preventie* met cholesterolverlagende middelen in aanmerking komen (lage, respectievelijk hoge schatting). Het risico op manifest coronair vaatlijden wordt echter bepaald door de som van de risicofactoren en neemt af wanneer andere risicofactoren afdoende aangepakt worden (zoals roken). Dit verklaart het belang van een gecombineerde aanpak, waarin gelijktijdig aandacht wordt besteed aan leefregels, dieet, overgewicht, bloeddruk, plasmalipiden, en diabetes mellitus. In 1998 is uit naam van een aantal wetenschappelijke verenigingen op Europees niveau een richtlijn ten aanzien van deze aanpak uitgebracht (Second Joint Task Force, 1998). Alleen op deze manier wordt een optimaal resultaat behaald en neemt de noodzaak tot medicamenteuze behandeling af. Ook andere bijdragende factoren voor vroegtijdige atherosclerose komen in deze richtlijn aan de orde, zoals hyperhomocysteïnemie en toegenomen plaatjesaggregatie. Hoewel dit op sommige plaatsen geleid heeft tot wijdverbreid gebruik van respectievelijk foliumzuur en aspirine, is er op dit moment geen ondubbelzinnig

bewijs dat dit gerechtvaardigd is en wordt geadviseerd deze behandelingen alleen te reserveren voor mensen met een individueel sterk verhoogd risico op coronaire hartziekte (Braunwald et al., 2000).

(Stabiele) angina pectoris

De medicamenteuze behandeling van symptomen van inspanningsgebonden angina pectoris bestaat van oudsher uit nitraten, β-blokkers en calciumantagonisten. Kortwerkende nitraten (nitroglycerine of isosobidedinitraat) worden toegepast ter coupering van een aanval van angina pectoris, terwijl langwerkende nitraten (isosorbidemononitraat) vooral worden gebruikt voor de onderhoudsbehandeling. In dit geval dient wel per etmaal een 'nitraatvrije periode' van minimaal 8 uur ingelast te worden om verlies van werkzaamheid (tolerantie) te voorkomen. Behandeling met een (selectieve) β-blokker kan daarom de voorkeur hebben. Calcium-antagonisten, zoals verapamil en diltiazem, zijn een alternatief in geval van bijwerkingen, contra-indicaties of wanneer coronaire vaatspasmen op de voorgrond staan, ook wel variant angina of Prinzmetal's angina genoemd. Bij onvoldoende effect kunnen β-blokkers en calciumantagonisten ook gecombineerd worden. In dit geval komen ook dihydropyridine-derivaten, zoals nifedipine en amlodipine in aanmerking. Verapamil is dan minder geschikt, in het bijzonder bij (neiging tot) hartfalen of atrioventriculaire geleidingsstoornissen, omdat de cardiale effecten van β-blokkers en verapamil elkaar versterken, met name de afname van contractiekracht en toename van atrioventriculaire geleiding van het hart.

Patiënten met angina pectoris hebben frequent andere risicofactoren voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit verklaart mede waarom het 10-jaars risico voor het optreden van hartinfarct en/of cardiale sterfte voor deze patiënten is geschat op 45% voor mannen en 25% voor vrouwen en benadrukt het belang om hier aandacht aan te besteden (Feskens et al., 1997). Een belangrijke ontwikkeling hierbij is cholesterolverlagende behandeling, waarvoor is aangetoond in een groot aantal onderzoeken dat behandeling met cholesterolsyntheseremmers (statines) kan leiden tot zowel functionele verbetering van de endotheelcel, als afname van de atherosclerose. Dit leidt uiteindelijk tot een verbetering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. In de recent herziene Consensus Cholesterol wordt dan ook geadviseerd om medicamenteuze behandeling te overwegen bij alle patiënten met symptomatisch vaatlijden met een totale-cholesterolconcentratie >5,0 mmol/l en een levensverwachting van tenminste 5 jaar (CBO, 1998). De Gezondheidsraad schat dit aantal op 100.000-170.000 (Gezondheidsraad, 2000). De meeste patiënten met angina pectoris zullen hiervoor dus in aanmerking komen.

Naast aandacht voor risicofactoren is ook op ander manieren geprobeerd het beloop van de coronaire hartziekte bij patiënten met angina pectoris gunstig te beïnvloeden. Antitrombotische behandeling met aspirine is standaard geworden voor alle patiënten met manifeste ischemische hartziekte, en dus ook stabiele angina pectoris, en wordt inmiddels op grote schaal toegepast. Clopidogrel is een andere trombocytenaggregatieremmer die recentelijk is geregistreerd ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met een symptomatische atherosclerotische aandoening. Gelet op de hoge kosten lijkt de toepassing zich te beperken tot patiënten die aspirine niet goed verdragen. Bovendien zijn patiënten met angina pectoris niet specifiek onderzocht. ACE-remmers

kunnen een verbetering geven van de endotheelfunctie bij patiënten met aangetoond coronairlijden en worden momenteel onderzocht bij patiënten met coronair vaatlijden om de progressie van de aandoening te remmen. Ook behandeling met oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen verdient aandacht nu uit epidemiologisch onderzoek naar voren is gekomen dat er 50% reductie kan worden bereikt in het optreden van coronaire gebeurtenissen. Een eerste, prospectief opgezette studie naar het effect van oestrogenen bij vrouwen met aangetoond coronair vaatlijden bevestigde dit positieve resultaat echter niet (Hulley et al., 1998). De specifieke behandeling van vrouwen met atherosclerose met oestrogenen wordt op dit moment dan ook (nog?) niet aanbevolen.

Zoals hierboven reeds aangegeven, wordt ook bij stabiele angina pectoris in toenemende mate niet-medicamenteuze therapie toegepast door middel van PTCA, met of zonder stent-implantatie, of bypass-chirurgie (CABG). In geval van PTCA, zeker als het gaat om een hoog-risico patiënt wordt in toenemende mate gelijktijdig antitrombotische therapie in de vorm van glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten gegeven teneinde cardiovasculaire complicaties op korte termijn te verminderen. Stent-implantatie wordt in toenemende mate toegepast teneinde te voorkomen dat opnieuw stenosering van het bloedvat optreedt, in combinatie met tijdelijke bloedplaatjesaggregatieremming. Deze bestond aanvankelijk uit een combinatie van aspirine en het niet in Nederland geregistreerde ticlopidine, maar vanwege de verhoogde kans op leucopenie wordt laatstgenoemd middel steeds vaker vervangen door clopidogrel. Ticlopidine is overigens nooit ter registratie aangeboden, maar wel op arts-verklaring verkrijgbaar.

Onstabiele angina pectoris

De basisbehandeling bestaat hierbij uit nitraten, β-blokkers, en antitrombotica (heparine en aspirine) en is enerzijds gericht op symptoombehandeling, anderzijds op voorkómen van een sterk verhoogde kans op cardiale sterfte, (recidief) hartinfarct en recidief klachten (Braunwald et al., 2000). Calciumantagonisten, in het bijzonder dihydropyridinederivaten zoals nifedipine, komen alleen in aanmerking in combinatie met β-blokkers. Het is mogelijk dat diltiazem een alternatief is voor β-blokkade, maar dit dient door verder onderzoek bevestigd te worden. De meeste aandacht richt zich de laatste jaren op het voorkómen van trombotische complicaties. Aspirine is ook hier standaardbehandeling, maar de ongefractioneerde, intraveneus toegediende heparine wordt in toenemende mate vervangen door de zogenaamde laag-moleculaire heparines (LMWH), die tenminste even goed lijken te zijn (in twee onderzoeken met enoxaparine zelfs beter), mogelijk een lager bloedingsrisico hebben en makkelijker toepasbaar zijn (Califf & Holmes, 1999; Braunwald et al., 2000). Ook is onderzoek gedaan met specifieke trombine-antagonisten, zoals hirudine en lepirudine maar voordeel boven de LMWH lijken deze middelen niet te hebben. In aanvulling op de behandeling met aspirine en heparine wordt nu ook op grote schaal onderzoek gedaan naar de reeds eerder genoemde glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten. Op grond van de resultaten tot nu toe wordt de toepassing van deze middelen aanbevolen bij patiënten met tekenen op het ECG van myocardischaemie (ST-elevatie) of aanwezigheid van andere risicofactoren, in het bijzonder biochemische aanwijzingen voor celversterf, en bij patiënten die een PTCA ondergaan (Harrington, 1999; Braunwald et al., 2000).

Hartinfarct

De medicamenteuze behandeling van het myocardinfarct is gericht op het behandelen van pijn en van eventuele complicaties (ritmestoornissen!) en op het voorkómen van erger (De Graeff, 1995). Nitraten (intraveneus, oraal, transdermaal) zijn geschikt voor pijnbestrijding, maar beïnvloeden de uitkomst niet. β-blokkers verbeteren beide en behoren vooral bij hoogrisicopatiënten tot de standaardbehandeling, ook wanneer thrombolyse wordt overwogen. Thrombolytische behandeling blijft een belangrijk onderdeel van de behandeling van het acute myocardinfarct, hoewel primaire PTCA additionele voordelen kan hebben (Zijlstra et al., 1993). Dit kan echter alleen in gespecialiseerde centra worden toegepast en slechts 5% van de infarctpatiënten in Nederland wordt daadwerkelijk met primaire PTCA behandeld (Van 't Hof, 1999). Hoewel in één onderzoek een geringe, doch significante verbetering van de mortaliteit optrad na toediening van alteplase (GUSTO Investigators, 1993) gaat meestal de voorkeur uit naar streptokinase in verband met de lagere kosten. De effectiviteit wordt vooral bepaald door het tijdstip van toediening. Tot voor kort werd thrombolyse meer dan zes uur na het begin van de klachten niet meer zinvol geacht, maar tegenwoordig wordt aangenomen dat het tijdstip waarop de voordelen niet meer opwegen tegen de nadelen bij ongeveer 12 uur ligt (De Graeff, 1995). Ouderen vormen een steeds belangrijker doelgroep. Symptomatische behandeling van ritmestoornissen kan zinvol zijn, maar de waarde van profylactische behandeling staat nog steeds niet vast. Ook het nut van het geven van magnesium, ondanks eerdere aanwijzingen in een meta-analyse voor een gunstig effect, kon in placebo-gecontroleerd onderzoek niet bevestigd worden (De Graeff, 1995).

Behandeling met aspirine is standaard en dient zo snel mogelijk aangevangen te worden. Thrombolytische therapie wordt in de meeste gevallen gecombineerd met heparine, in ieder geval wanneer alteplase wordt gegeven. LMWH of specifieke trombine antagonisten worden nog niet op grote schaal toegepast. Glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten kunnen worden toegepast in geval van PTCA en hetzelfde geldt voor clopidogrel wanneer stenting wordt overwogen. Onderhoudsbehandeling met orale anticoagulantia wordt, in plaats van aspirine, gegeven wanneer er een verhoogd risico bestaat op stolselvorming. Momenteel wordt bestudeerd of een combinatie van aspirine met een laaggedoseerd anticoagulans additionele voordelen biedt. Secundaire preventie is ook onderzocht voor een aantal andere medicamenteuze groepen. Van een groot aantal ACE-remmers is inmiddels aangetoond dat toediening van deze middelen in geval van aanwezigheid van linkerventrikeldysfunctie, al of niet gepaard gaand met symptomen, tot een aanzienlijke verbetering leidt van de mortaliteit met afname van de kans op hartfalen. Minder gunstig is het effect van de calciumantagonisten. Voor nifedipine is zelfs een negatief effect gesuggereerd en verapamil is vooralsnog de enige calciumantagonist waarvan is aangetoond dat een afname van de kans op reïnfarcering optreedt. Zoals voor alle manifeste hartziekten geldt, is ook in geval van myocardinfarct aandacht voor risicofactoren noodzakelijk en zullen ook hier de meeste patiënten in aanmerking komen voor cholesterolverlagende therapie. Hoewel vaak wordt aanbevolen om pas te starten 3 maanden na het infarct, is het waarschijnlijk raadzaam om dit meteen te doen (Dupuis et al., 1999).

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij coronaire hartziekten

De afgelopen 20 jaar heeft een enorme groei laten zien in het aanbod van geneesmiddelen voor coronaire hartziekten. In sommige gevallen, in het bijzonder waar het de preventie betrof, ging het om nieuwe geneesmiddelgroepen, zoals de LMWH of de cholesterolsyntheseremmers. De laatste jaren is vooral de ontwikkeling van nieuwe antitrombotische medicamenten opvallend, in het bijzonder de glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten (abciximab, eptifibatide, tirofiban) en de trombocytenaggregatieremmers (clopidogrel, ticlopidine). In andere gevallen, in het bijzonder waar het de symptomatische behandeling betrof, werden weinig nieuwe aangrijpingspunten gevonden voor nieuwe klassen van geneesmiddelen en ging het meer om uitbreiding van reeds bestaande geneesmiddelgroepen.

Binnen de geaccepteerde geneesmiddelgroepen zijn in vrijwel alle gevallen een kleiner of groter aantal middelen ontwikkeld, zonder dat er klinisch grote verschillen lijken te bestaan in werkzaamheid of schadelijkheid (zogenaamde 'me-too' preparaten). Voorbeelden hiervan zijn thiazide diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, (selectieve) β-blokkers, dihydropyridines, sommige statines, en een aantal LMWH. Goed vergelijkend onderzoek ontbreekt meestal en het ene geneesmiddel is vaak veel beter onderzocht dan het andere. Soms zijn er veranderingen in toedieningsvorm of werkingsduur, zoals bij de nitraten het geval is. In andere gevallen zijn er wel verschillen en is de keuze moeilijker. Een voorbeeld hiervan is de sterkere cholesterolverlagende werking van atorvastatine, terwijl simvastatine en pravastatine beter onderzocht zijn wat betreft hun effect op cardiale morbiditeit en mortaliteit. Een ander voorbeeld zijn de calciumantagonisten, waarbij duidelijke verschillen zijn aangetroffen tussen verapamil, diltiazem en dihydropyridines (zoals nifedipine en amlodipine), terwijl verschillen binnen de groep van de dihydropyridines weer niet vastgesteld zijn. De introductiedata van de belangrijkste middelen binnen de groepen zijn aangegeven in *tabel 10.1*.

Tabel 10.1: Belangrijke geneesmiddelen bij coronaire hartziekten met jaar van introductie/registratie[a] (Bron: DATHUG-ACBG).

Diuretica		ACE-remmers		Angiotensine II-antagonisten		Calciumantagonisten		β-blokkers	
HCTZ[b]	1959	captopril	1979	losartan	1995	verapamil	1966	propranolol	1964
chloorthalidon	1959	enalapril	1984			nifedipine	1975	metoprolol	1975
spironolacton	1959	lisinopril	1988			diltiazem	1983	atenolol	1975

Thrombolytica		Cholesterolverlagers		Nitraten		Anticoagulantia		Antithrombotica	
streptokinase	1966	simvastatine	1988	ISDN[c]	1946	heparine	1937	aspirine	1972
alteplase	1991	gemfibrozil	1990	nitroglycerine	1952	fenprocoumon	1953	abciximab	1996
		pravastatine	1990	ISMN[d]	1982	enoxaparine	1989	clopidogrel	1998
		atorvastatine	1998						

a) registratie vanaf 1963.
b) HCTZ = hydrochlorothiazide.
c) ISDN = isosorbidedinitraat.
d) ISMN = isosorbidemononitraat.

10.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) tot middellange (5-10 jaar) termijn

Evaluatie toekomstverwachtingen uit het verleden

In het STG-rapport 'De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg' uit 1993 werd ten aanzien van ischemische hartziekten de verwachting uitgesproken dat er naar alle waarschijnlijkheid verschuivingen zouden optreden in behandelingsstrategieën bij hypertensie naar ACE-remmers en calciumantagonisten (STG, 1993). Zoals hierboven reeds aangegeven, is deze verwachting uitgekomen, ondanks het feit dat een gunstig effect op lange termijn op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit pas recentelijk is vastgesteld. Dit geldt ook voor de verwachte ontwikkeling van een aantal nieuwe antihypertensiva, die net als de ACE-remmers aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteron-systeem, hoewel behalve antagonisten van de angiotensine II-receptor er geen andere nieuwe farmacologische klassen beschikbaar zijn gekomen. Nieuwe β-blokkers werden niet verwacht en zijn er ook niet gekomen. Thrombolytische therapie bij de behandeling van het acute myocardinfarct is zeker een belangrijk onderdeel gebleven en het indicatiegebied is uitgebreid. Nieuwe middelen zijn wel ontwikkeld en geregistreerd (tenecteplase, reteplase), maar geven geen betere resultaten dan de bestaande therapie. Voor alteplase is een versneld doseringsschema, in combinatie met heparine, ontwikkeld. Effectiever gebruik door eerstehulp-voorzieningen is wel mogelijk gebleken, maar wordt vooralsnog niet op grote schaal toegepast. De voorspelling van een toegevoegde waarde van magnesium is niet uitgekomen. Het STG-rapport gaf verder aan dat relevante doorbraken, ook voor angina pectoris, te verwachten waren, maar specificeerde niet welke. In ieder geval zijn deze op medicamenteus gebied beperkt gebleven tot de glycoproteïne IIb/IIIa receptor blokkers en betreffen verder de stent implantatie.

Als kritieke kwestie in het STG-rapport werd opgevoerd het bepalen van de waarde van farmacotherapie ten aanzien van lange-termijn uitkomsten zoals uitstel van morbiditeit en mortaliteit, waarover nog veel onduidelijkheid bestond. Behandeling van hypertensie werd zinvol geacht, maar verder niet gespecificeerd. Secundaire preventie na een hartinfarct is beter uitgekristaliseerd, terwijl de toepassing van cholesterolverlagende middelen, waarvan werd opgemerkt dat het ongecontroleerd voorschrijven van deze middelen contra-produktief zou werken, inmiddels op grote schaal plaats vindt. De Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 1997 gaat hier verder op in en benadrukt dat de behandeling van met name hypertensie zeer belangrijk is geweest voor de daling van sterfte in coronaire hartziekten (Feskens et al., 1997). Over cholesterolverlaging was het nog te vroeg om conclusies te trekken. Voor de toekomst werd uitgegaan van een paar grote lijnen: een gevoeliger vroegdiagnostiek van ischaemie, meer aandacht voor de preventie van atherosclerose en bescherming van de vaatwand, waarbij meer rekening gehouden zou worden met evidence-based en kosteneffectiviteitsrichtlijnen voor de behandeling van post-hartinfarct patiënten. Deze voorspelling is inmiddels volledig uitgekomen en ook in de toekomst zal de nadruk hierop liggen, zoals hieronder verder wordt aangegeven.

Primaire en secundaire preventie

Op korte termijn is te verwachten dat de primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten nog meer aandacht zullen krijgen, waarbij een geïntegreerde aanpak voorop zal staan. Dit betekent dat consensusbijeenkomsten, zoals die nu nog apart worden gehouden voor cholesterol, bloeddruk en diabetes mellitus vervangen zullen worden door geïntegreerde richtlijnen ten aanzien van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling. Aangezien behandeling toepasbaar is bij grote groepen personen in de Nederlandse bevolking en de kosten van een dergelijke behandeling aanzienlijk zijn, zal steeds vaker de vraag worden gesteld bij welke personen de behandeling zowel medisch effectief is als aanvaardbaar vanuit het oogpunt van overwegingen van kosteneffectiviteit. Een inschatting van het individuele risico zal bepalend worden voor de vraag wie behandeld wordt met welke medicijnen. Hiervoor zal ook door de voorschrijvende arts verantwoording afgelegd moeten gaan worden. In de praktijk betekent dit dat patiënten met aangetoond coronaire hartziekte vaker dan nu het geval is een cholesterolverlager, een antihypertensivum en/of antidiabeticum zullen krijgen. De effectbeoordeling van deze geneesmiddelen zal in toenemende mate gebaseerd zijn op klinische bewijsvoering ten aanzien van effect op morbiditeit en mortaliteit en minder op intermediaire parameters als bloeddruk, cholesterol en glucose. Bijvoorbeeld moet worden aangetoond dat verlaging van de bloeddruk daadwerkelijk leidt tot verlaging van de mortaliteit en morbiditeit. Er zijn aanwijzingen dat op dit moment nog sterke onderbehandeling plaatsvindt. Gunstige uitkomsten uit deze grootschalige onderzoekingen – en deze zijn in een aantal gevallen zeker te verwachten – zullen er toe leiden dat de behandeling van risicofactoren op grotere schaal zal plaatsvinden, tenzij dit budgettair aan banden wordt gelegd.

Wat betreft de klassen van geneesmiddelen zijn de komende 5 jaar voor wat betreft de behandeling van hypertensie en verhoogd cholesterol geen doorbraken te verwachten (zie voor de behandeling van diabetes mellitus *hoofdstuk 4 van deel A*). Bij de behandeling van hoge bloeddruk zullen de ACE-remmers een steeds belangrijker onderdeel uitmaken. Als belangrijkste concurrent gelden de angiotensine II-antagonisten, waarbij met name eventueel gunstige effecten op hartschade (linker ventrikel hypertrofie/hartfalen) doorslaggevend zullen zijn. Registratie van enkele nieuwe ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten is te verwachten, maar deze produkten zullen een ‘me-too’ karakter hebben. In het algemeen is niet te verwachten dat het toenemend aandeel van de ACE-remmers tot een effectievere behandeling zal leiden, al kan dit wél het geval zijn voor bepaalde subgroepen, zoals bijvoorbeeld patiënten met diabetes mellitus en nierinsufficiëntie. Nieuwe klassen van geneesmiddelen, zoals de endotheline antagonisten en vasopeptidase remmers, zullen eerst hun klinische waarde moeten bewijzen. Het is de vraag of deze middelen werkelijk iets gaan toevoegen voor met name de therapieresistente patiënt. Hoopvol leken de eerste resultaten van de vasopeptidaseremmer omapratilaat. Dit is een geneesmiddel dat twee enzymsystemen tegelijkertijd remt, het neutrale endopeptidase (NEP) en het bekende angiotensine converting enzym (ACE), waardoor de natriuretische en vaatverwijdende effecten van ACE-remmers versterkt kunnen worden (Burnett, 1998). De eerste klinische resultaten lieten dan ook een sterker antihypertensief effect zien ten opzichte van ACE-remmers en andere antihypertensiva, maar vanwe-

ge een verhoogde kans op angio-oedeem zijn de verwachtingen bijgesteld (Messerli & Nussberger, 2000). De endotheline receptor antagonisten bieden een ander perspectief, maar ook hier staat de veiligheid niet vast en de eerste exponent, bosentan, is vanwege levertoxiciteit in een kwaad daglicht komen te staan (Krum et al., 1998).

Met de ontwikkeling van nieuwe antihypertensiva is te verwachten dat gebruik van β-blokkers zal afnemen. Dit geldt in mindere mate voor diuretica, vooral omdat deze vaak in combinatie met andere antihypertensiva gegeven worden. De komst van nieuwe antihypertensiva zal alleen leiden tot substitutie van middelen, niet tot uitbreiding van het aantal behandelde patiënten. Dit laatste zal wel het geval zijn wanneer actiever beleid gevoerd zal worden om risicofactoren op het spoor te komen, bijvoorbeeld door het inzetten van praktijkassistentes door huisartsen.

Wat betreft cholesterolverlaging zullen de statines toonaangevend blijven. Het gaat hier om dure geneesmiddelen, die een belangrijk beslag leggen op de financiële middelen, juist omdat ze zoveel voorgeschreven worden, in ieder geval ook voor andere patiënten dan de richtlijnen aangeven. Ook hier geldt dat het volume aan voorgeschreven statines zal toenemen wanneer de detectie naar risicofactoren actiever ter hand genomen zal worden. Tevens zijn indicatiegebied en grenzen voor behandeling zeker nog voor uitbreiding vatbaar, wanneer blijkt dat bepaalde groepen patiënten, die nu worden uitgesloten, hier extra baat van blijken te hebben, bijvoorbeeld patiënten met hartfalen of oudere patiënten. Het is dan ook te verwachten dat de overheid verdere pogingen zal ondernemen om het gebruik van lipideverlagende geneesmiddelen aan banden te leggen, zonder dat op dit moment duidelijk is welke mogelijkheden hiervoor ter beschikking staan. Het aandeel van atorvastatine neemt nu al sterk toe en te verwachten is dat deze tendens zich zal voortzetten. Verder onderzoek moet duidelijk maken of er verschillen zijn in therapeutisch effect tussen de statines onderling. In het bijzonder betreft dit de vraag of nieuwe remmers met een nog sterker cholesterolverlagend effect (tot 60% van de uitgangswaarde!) op lange termijn ook een beter resultaat laten zien dan de huidige middelen wat betreft afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Ook zal duidelijkheid moeten komen op de vraag of deze middelen, naast hun cholesterolverlagend effect ook andere werkingsmechanismen bezitten die bijdragen aan het therapeutisch effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (Vaughan et al., 1996). Registratie van nieuwe klassen van geneesmiddelen binnen dit toepassingsgebied zal slechts mondjesmaat plaatsvinden als aanvulling op de bestaande therapie, bijvoorbeeld om de absorptie van cholesterol via de darmwand te remmen. Gepubliceerde gegevens hierover ontbreken, maar vooralsnog is hier niet veel van te verwachten.

Tot slot is te verwachten dat ook andere recent geregistreerde geneesmiddelen tegen andere risicofactoren, zoals obesitas (orlistat) en roken (nicotinevervangingsmiddelen, bupropion; zie *hoofdstuk 9 van deel A*), meer gepromoot gaat worden. Gelet op de beperkte, vaak voorbijgaande effecten ligt het echter niet in de lijn der verwachtingen dat deze middelen op grote schaal zullen worden toegepast.

Naast aandacht voor risicofactoren zal een lage dosering aspirine vaker tot de standaardbehandeling behoren, zeker nu de HOT-studie aannemelijk heeft gemaakt dat dit ook als primaire preventie zinvol kan zijn (Hanson et al., 1998). Ook het gebruik bij patiënten met diabetes mellitus wordt door sommigen momenteel aanbevolen. In Amerika slikt een groot aantal oudere patiënten reeds preventief aspirine en deze trend komt

mogelijk ook naar Europa. Anderzijds is te verwachten dat toepassing in Nederland zich grotendeels zal blijven beperken tot hoogrisicopatiënten, zeker ook gelet op de (kleine) kans op maagdarmbloedingen. Mogelijk zullen ACE-remmers, afgezien van het hartinfarct, ook meer toegepast gaan worden bij coronaire hartziekten ter voorkoming van hart- en vaatschade. Deze verwachting wordt ondersteund door een recent onderzoek met de ACE-remmer ramipril dat een gunstig effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit heeft laten zien bij patiënten met aanwijzingen voor vaatziekte of diabetes mellitus plus een andere cardiovasculaire risicofactor (Yusuf et al., 2000).

Behandeling

PTCA, in combinatie met stenting zal steeds belangrijker worden daar waar het gaat om aantoonbare, behandelbare laesies en nieuwe technieken, zoals directe atherectomie, zullen gangbaar worden. Nu al is er een stijging van bijna 7.000 PTCA's in 1989 naar meer dan 14.000 in 1996 (Nederlandse Hartstichting, 1997). De belangrijkste beperking zal budgettair zijn, anders is te verwachten dat de behandeling met glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten hierbij routinematig toegepast wordt, teneinde secundaire schade te beperken. Dit gaat met aanzienlijke kosten gepaard. De resultaten van de orale onderhoudsbehandeling met deze middelen zijn tot nu toe teleurstellend en het is te verwachten dat toediening beperkt zal blijven tot kortdurend intraveneus gebruik.

Aangezien stenting steeds vaker toegepast gaat worden teneinde restenosering te voorkomen, zal ook clopidogrel vaker gebruikt gaan worden. Hoewel het gebruik nooit een grote vlucht zal nemen, zal het gebruik van clopidogrel ook toenemen wanneer een grote, momenteel aan de gang zijnde, studie zou aantonen dat dit middel een toegevoegde waarde heeft bij de behandeling met aspirine voor patiënten met onstabiele angina pectoris (Braunwald et al., 2000). Antitrombotische therapie zal hierbij een belangrijker plaats gaan innemen, waarbij te verwachten is dat LMWH het ongefractioneerde heparine volledig zal vervangen en ook thuis toegepast zal gaan worden. Ook nieuw ontwikkelde pentasaccharides met een selectievere werking voor stollingsfactor Xa, zullen toegepast gaan worden, zeker wanneer orale toediening mogelijk mocht blijken. Voor de anti-trombine antagonisten lijkt geen grote plaats weggelegd, al vindt verder onderzoek op dit moment plaats. Voor de symptomatische behandeling blijven β-blokkers, nitraten en calciumantagonisten de basisbehandeling van angineuze klachten. Onderzoek naar andere geneesmiddelen die de hartfrequentie verlagen biedt mogelijk perspectief, maar een grote toekomst lijkt voor deze middelen niet weggelegd.

Ook wat betreft de behandeling van het myocardinfarct, zal de aandacht uitgaan naar antitrombotische therapie, met nadruk op de bovengenoemde geneesmiddelen. Hier zal eveneens een verschuiving ontstaan naar de behandeling met LMWH en mogelijk antitrombine antagonisten. Glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten zullen zich een plaats verwerven, vooral wanneer invasieve coronaire interventie door PTCA aangewezen is. De keuze van thrombolytische behandeling en bijbehorende behandelingsschema's zal worden uitgebreid, maar doorbraken zijn niet te verwachten. Hier zal PTCA met bijbehorende medicamenteuze therapie een belangrijk alternatief gaan vormen, afhankelijk van het aantal centra dat deze behandeling kan uitvoeren. Een belangrijke ontwikkeling vormen geneesmiddelen, die de schade door reperfusie - welke zowel door

thrombolyse als bij PTCA of coronaire bypass chirurgie kan optreden - kunnen remmen. Voorbeelden zijn eniporide en caroporide, die de uitwisseling tussen Na^+/H^+ in de hartcel remmen. De eerste resultaten zijn hoopvol (Rupprecht et al., 2000), maar lopend grootschalig onderzoek zal duidelijk moeten maken of hier werkelijk sprake is van een nieuwe behandelingsmogelijkheid. Dit geldt eveneens voor gecombineerde infusie van glucose, insuline en kalium (Diaz et al., 1998) Ook wordt het effect van magnesium in deze situatie momenteel onderzocht. Korte vervoersafstanden en snel beschikbaar komen van ambulancehulp maken snelle acties mogelijk, zowel intramuraal als extramuraal, en het is te verwachten dat de behandelingsmogelijkheden zullen worden uitgebreid, bijvoorbeeld door thrombolyse toediening voordat de patiënt in het ziekenhuis is. Dit zal mede afhangen van de bereidheid van de huisarts deze ingrijpende behandeling thuis toe te passen. β-blokkers en ACE-remmers behouden hun plaats als het gaat om de behandeling van hoogrisicogroepen. Mogelijk zullen angiotensine II-antagonisten een plaats krijgen, òf als alternatief van ACE-remmers òf toegevoegd aan deze behandeling.

10.1.4 Toekomstverwachtingen voor de middellange (5-10 jaar) tot lange (10-20 jaar) termijn

Op middellange tot lange termijn zijn belangrijke ontwikkelingen te verwachten. De eerste ontwikkeling heeft betrekking op nieuwe inzichten dat ontsteking een belangrijke rol speelt in de pathogenese van atherosclerose (Ross, 1999). Dit kan leiden tot ontstekingsremmende therapie, zoals COX-2 remmers, maar ook tot andere, oorzakelijke behandelingsstrategieën, zoals antibiotica (macroliden) wanneer bacteriële infecties een belangrijke bijdragende factor mochten blijken te zijn. Het definitieve bewijs dat er een relatie is tussen eerdere infecties, zoals chlamydia - maar ook het cytomegalovirus en het herpes simplex virus worden in dit verband genoemd - en later optreden van klinische symptomen van atherosclerose is echter nog niet geleverd. Verder prospectief, gecontroleerd onderzoek om dit uit te zoeken is dan ook gewenst (Grayston, 2000).

Een tweede toekomstige behandelingswijze is gentherapie, waarvan de cardiovasculaire toepassing zeker perspectief biedt vanwege de mogelijkheid tot intracoronaire applicatie via catheterisatie of tot intramyocardiale toediening via de borstwand. Therapeutische opties zijn onder andere gelegen in de bevordering van vaatnieuwvorming (angiogenese), teneinde door nieuwvorming van bloedvaten de circulatie rond het ischemisch hart te bevorderen, en in toediening van genetisch materiaal dat aanzet tot celremming of celbeschadiging teneinde (re)stenosering en progressie van atherosclerose tegen te gaan. De dierexperimentele resultaten tot nu toe met het geven van groeifactoren, in het bijzonder van de zogenaamde humane vasculaire endotheliale groeifactor VGEF, om angiogenese te bewerkstelligen zijn hoopvol (Silverstein & Nachman, 1999). Inmiddels zijn ook de eerste patiënten succesvol behandeld door middel van directe toediening in de ischemische hartspier van genetisch materiaal dat codeert voor het VGEF, maar voorlopig is de toepassing beperkt tot een kleine groep van patiënten met onbehandelbaar ernstig coronair lijden in een strikt wetenschappelijke proefopzet (Patterson & Runge, 2000). Ook de beperkte duurzaamheid van het effect blijft een probleem. Daarnaast vindt er momenteel met succes dierexperimenteel onderzoek plaats om restenosering na

dotterprocedures te voorkomen, bijvoorbeeld door toediening van factoren die de (gladde) spiercelproliferatie remmen (Mrakami et al., 1999). Een andere mogelijkheid is het remmen van weefselfactoren, die betrokken zijn bij late reocclusie van grafts, zoals matrix metalloproteïnase (George et al., 2000). Ook andere specifieke remmers worden ontwikkeld om de progressie van atheromateuze afwijkingen te remmen (Rabbani & Topol, 1999). Hiervoor geldt dat klinisch onderzoek binnen enkele jaren te verwachten is, maar registratie en routinematige toepassing zullen zeker nog een aantal jaren op zich laten wachten.

Een laatste ontwikkeling, waarvan de consequenties nog niet zijn te overzien is de ontwikkeling van geneesmiddelen die de nadelige gevolgen van ischaemie kunnen voorkomen, dan wel vertragen. Hierbij zouden openers van KATP-kanalen of gentherapie middels afgifte van KATP-kanaalgenen perspectief kunnen bieden. Deze vorm van cardioprotectie zal zeker de komende jaren worden onderzocht (Terzic, 1999).

Volgens bovenstaand scenario zijn op korte termijn geen doorbraken te verwachten, die op brede schaal toepasbaar zijn. Echter, de mogelijkheid bestaat dat de verwachtingen geuit voor de middellange tot lange termijn eerder bewaarheid zullen worden. In het bijzonder geldt dit wanneer de hypothese van ontsteking/infectie bewezen wordt, aangezien op de markt zijnde medicamenten hierin nu al kunnen voorzien. Ook gentherapie kan eerder een plaats krijgen dan verwacht, zeker wanneer algemeen geldende problemen, zoals het probleem van het introduceren van het genetisch materiaal (transfectie), eerder oplosbaar blijken dan verwacht.

10.2 Toekomstige farmacotherapie bij coronaire hartziekten: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht (voor de korte tot middellange termijn). De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van coronaire hartziekten kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor coronaire hartziekten zijn met name de extramurale farmaceutische hulp, de huisartsenzorg en de (poliklinische) ziekenhuiszorg van belang. Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing). De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*).

Naast het toekomstig geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de zorg. Hierbij gaat het onder meer om trends in leefstijlfactoren die van belang zijn voor coronaire hartziekten (roken, voeding, beweging). Dergelijke aspecten vallen buiten het kader van dit onderzoek, maar deze komen elders in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997 aan de orde (Ruwaard & Kramers, 1997; Maas et al., 1997). Ook de consequenties buiten de gezond-

heidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid, worden niet meegenomen.

10.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de VTV uit 1997. De prevalentie van coronaire hartziekten (acuut hartinfarct en angina pectoris) volgens huisartsenregistraties is vermeld in *tabel 10.2*.

Het aantal patiënten met coronaire hartziekten op 1-1-2000 op basis van huisartsengegevens uit *tabel 10.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) bedraagt 168.100 (99.800 mannen en 68.300 vrouwen). Dit is een onderschatting van de daadwerkelijke prevalentie. De discrepantie wordt onder meer veroorzaakt door de stille infarcten. Zo blijkt uit het ERGO-bevolkingsonderzoek, waarbij van alle deelnemers een ECG is gemaakt, dat 45% van de op het ECG waargenomen infarcten bij mannen en 74% van de waargenomen infarcten bij vrouwen niet als zodanig was herkend. De levensprevalentie van een doorgemaakt hartinfarct bedroeg in het ERGO-onderzoek (personen van 55 jaar en ouder) 115 per 1.000 mannen en 41 per 1.000 vrouwen. Bij toepassing van deze cijfers op de bevolking van Nederland per 1-1-2000 komt dit overeen met 275.000 patiënten (190.000 mannen en 85.000 vrouwen).

De incidentie per 1.000 per jaar van het acuut hartinfarct (som van eerste en volgende infarcten) bedraagt volgens het gemiddelde van de twee huisartsenregistraties 1,9 voor mannen en 1,3 voor vrouwen (omgerekend naar de bevolking in 1999: 16.000 mannen en 10.500 vrouwen).

De beschikbare gegevens laten zien dat de incidentie van het acuut hartinfarct vanaf halverwege de jaren 80 licht is gedaald, evenals de prevalentie van het ooit doorgemaakt hartinfarct. De trend in de prevalentie van angina pectoris is onduidelijk vanwege allerlei tekortkomingen in de huisartsenregistraties (o.a. doorcoderen van personen die nauwelijks klachten meer ondervinden). Gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen duiden op een stijgende prevalentie bij mannen en een gelijkblijvende prevalentie bij vrouwen vanaf 1985.

In 1998 stierven ruim 7.900 mannen en ruim 6.100 vrouwen aan een acuut hartinfarct. De sterfte aan het acute hartinfarct daalt sedert 1972. In de periode 1979-1998 is de gestandaardiseerde sterfte bij mannen gedaald met bijna 54% en bij vrouwen met bijna 48%. Deze daling is enerzijds toe te schrijven aan een gezondere leefstijl (vooral door de daling in het percentage rokers in het verleden) en een betere behandeling van hyperten-

Tabel 10.2: Prevalentie van coronaire hartziekten (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	25-44	45-64	65-74	75+
Mannen	0,98	20,50	63,91	66,15
Vrouwen	0,07	7,16	33,24	52,63

a) gemiddelde van twee huisartsenregistraties (Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Tabel 10.3: Kosten van gezondheidszorg voor coronaire hartziekten in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	248,9	87,9	336,8
- verpleegdagen	327,8	176,9	504,7
- dagbehandeling	4,6	2,1	6,7
- polikliniek	137,2	69,8	207,0
Categorale ziekenhuizen	8,6	2,9	11,5
Huisartsenzorg	9,2	9,0	18,2
Paramedische zorg	0,2	0,1	0,3
Kruiswerk[a]	5,2	11,1	16,3
Extramurale farmaceutische hulp	202,4	154,5	356,9
Ambulancevervoer	13,6	7,5	21,1
Totaal	*957,7*	*521,7*	*1.479,4*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toe te delen aan ziekten.

sie en hypercholesterolemie bij personen met en zonder manifest vaatlijden (Ruwaard & Kramers, 1997). Anderzijds heeft ook de verbeterde zorg na een hartinfarct aan deze daling bijgedragen (plaatjesaggregatieremmers, zoals aspirine, anti-stollingsmiddelen, PTCA en CABG).

De aandacht voor case-finding en behandeling van hypertensie nam sterk toe in de jaren 70 en 80, maar verslapte in de jaren 90. Recent is hiervoor weer meer aandacht (Feskens et al., 1997).

Het gebruik van cholesterolverlagers is met de komst van de statines (sedert 1988) spectaculair toegenomen. In de periode 1994-1998 steeg het aantal voorschriften voor statines met gemiddeld 29% per jaar (Van den Berg Jeths et al., 1999). De kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor coronaire hartziekten geschat op 1.479 miljoen gulden (alle zorgsectoren tezamen). Dit komt overeen met 2,5% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. *Tabel 10.3* geeft de verdeling van de kosten naar zorgsector en geslacht.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

10.2.2 Gevolgen voor de preventie van coronaire hartziekten

Hypertensie

De geraadpleegde deskundigen verwachten dat een toenemend aandeel van ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten de behandeling in het algemeen niet effectiever zal maken, maar mogelijk wel voor bepaalde subgroepen, zoals diabetes-patiënten. De komst van nieuwe antihypertensiva zal naar verwachting vooral leiden tot substitutie van middelen, niet zozeer tot uitbreiding van het aantal behandelde patiënten. Midden

jaren 90 werd de prevalentie van hypertensie bij mannen geschat op ruim 10% en bij vrouwen op 13% (bevolking van 20 jaar en ouder; Seidell, 1997). Volgens recente gegevens van de Stichting Hypertensiedienst Groningen schommelt de prevalentie de afgelopen jaren rond 10% van de volwassen bevolking. Daarvan wordt circa 5% effectief behandeld, circa 1% onvoldoende behandeld en voor de overige 4% is dat onbekend.

De toepassing van omapratilaat zal sterk worden bepaald door het bijwerkingenprofiel, zo is de verwachting.

Cholesterol

Zoals in *paragraaf 10.1.3* is aangegeven komen er mogelijk nieuwe middelen binnen de groep statines, die nog krachtiger zijn (60% cholesterolverlaging ten opzichte van de uitgangswaarde). Deze zullen in de eerste plaats leiden tot substitutie van bestaande statines. Daarnaast neemt het aantal behandelde personen toe indien de aanbevelingen uit de CBO-richtlijn cholesterol en het recente cholesteroladvies van de Gezondheidsraad in praktijk worden gebracht. Het totaal aantal te behandelen personen wordt door het CBO geschat op 300.000-530.000 (CBO, 1998) en door de Gezondheidsraad op 380.000-630.000 (Gezondheidsraad, 2000).

Er loopt onderzoek naar optimale doseringen van statines. De uitkomst daarvan zal mede bepalen of de gemiddelde dosering per patiënt zal veranderen. De dosering hangt daarnaast af van het doel van de behandeling en de voorgeschiedenis van de patiënt, zo benadrukten de geraadpleegde deskundigen. Een verbetering van de kwaliteit van cholesterolverlagende therapie heeft mogelijk een sterkere daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit tot gevolg.

De geraadpleegde deskundigen verwachten niet dat de onderzoekslijn naar remming van cholesterol via de darmwand iets op zal leveren.

Overige factoren

De nieuwe inzichten over het verband tussen vaatproblemen en diabetes mellitus zijn dat glucose eerder een marker is voor een hoogrisicopatiënt voor vaatproblemen dan dat vaatproblemen het gevolg zijn van diabetes mellitus. De consequentie hiervan is dat diabetes-patiënten voor alle aanwezige risicofactoren moeten worden behandeld.

De geraadpleegde deskundigen verwachten geen noemenswaardige bijdrage van orlistat (gewichtsafname) en bupropion (ondersteuning bij stoppen met roken) aan de afname van het vóórkomen van de risicofactoren in de bevolking.

10.2.3 Gevolgen voor de behandeling van coronaire hartziekten

Zoals gesteld in *paragraaf 10.1.1* zal PTCA, in combinatie met stenting steeds vaker worden toegepast. Bij het voorkomen van secundaire schade spelen de glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten een belangrijke rol. Vanwege budgettaire beperkingen zullen zij niet op grote schaal worden toegepast, zo is de verwachting (alleen kortdurend

intraveneus). Dit is nadelig voor de betreffende patiënten.

Mogelijk kan een deel van de PTCA's in de toekomst worden vervangen of uitgesteld door agressieve cholesterolverlagende therapie. Dit bleek uit een internationaal onderzoek bij patiënten met stabiel coronair lijden en een goede linkerventrikelfunctie (Pitt et al., 1999).

Alhoewel het resultaat van het lopende onderzoek moet worden afgewacht in hoeverre clopidogrel een toegevoegde waarde heeft naast aspirine, verwachten de geraadpleegde deskundigen dat het gebruik van clopidogrel omvangrijk zal kunnen worden, mede doordat het wordt toegepast bij aspirine-intolerante patiënten (enkele tientallen procenten van de bevolking).

Verwacht wordt dat thrombolytische therapie, voordat opname in het ziekenhuis plaats vindt, meer toegepast zal gaan worden. Bij de antitrombotische therapie is de vervanging van ongefractioneerde heparine door LMWH van belang omdat deze subcutaan kan worden toegepast in plaats van intraveneus.

Op lange termijn is de belangrijkste vraag of aangetoond gaat worden dat er een relatie is tussen infectie en/of ontsteking en de ontwikkeling van atherosclerose. Mocht dit inderdaad bewezen worden, dan zal dat enorme verschuivingen in het geneesmiddelengebruik teweeg brengen. De behandeling met ontstekingsremmers en antibiotica zal dan een belangrijke plaats gaan innemen. De effecten op de gezondheidstoestand zullen groot zijn.

De conclusie is dat de gestandaardiseerde sterfte aan coronaire hartziekten (met name hartinfarct) mogelijk zal blijven afnemen, met name doordat de prognose na het myocardinfarct verder zal verbeteren. Hierdoor neemt het aantal patiënten met angina pectoris toe. De verbeterde therapie heeft dus als keerzijde dat het aantal patiënten met een verhoogd risico op een recidief vasculaire gebeurtenis toeneemt. Ook hartfalen en ritmestoornissen treden vaker op bij een in het verleden beduidend eerder overleden categorie patiënten, die nu dus cardiovasculair beschadigd langer leven. Het beleid zal er steeds meer op gericht zijn om dit verhoogde risico op recidief vasculaire gebeurtenissen te verlagen teneinde de prevalentie van manifeste coronaire hartziekte te laten afnemen. Primaire en secundaire preventie leiden er wél toe dat meer patiënten behandeld gaan worden met meer medicamenten. Op langere termijn verandert de behandeling mogelijk ingrijpend als blijkt dat ontsteking en/of infectie een rol speelt bij het ontstaan van atherosclerose.

10.2.4 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische zorg

Voor de extramurale farmaceutische zorg is van belang dat het gebruik van cholesterolverlagers mogelijk sterk zal toenemen en daarmee de kosten. In 1998 bedroegen de materiaalkosten van statines 340 miljoen gulden. De materiaalkosten zouden volgens het CBO kunnen oplopen tot 400-700 miljoen gulden per jaar indien alle personen met een indicatie voor cholesterolverlagende medicamenteuze therapie (300.000-530.000)

behandeld zouden worden (CBO, 1998). Indien echter rekening wordt gehouden met verschillen in dosering en prijsverschillen tussen statines, kunnen deze kosten mogelijk minder hoog uitvallen. Daarnaast kunnen de kosten toenemen door een verschuiving naar duurdere middelen bij de behandeling van hypertensie en het op grotere schaal voorschrijven van aspirine.

Door het verder toenemende aantal patiënten met angina pectoris (door de afgenomen sterfte aan het myocardinfarct) zal ook het gebruik van nitraten, β-blokkers, antitrombotica, calciumantagonisten en ACE-remmers stijgen. Darnaast zal de intensiteit van de behandeling per patiënt toenemen doordat bestaande geneesmiddelen vaker tot de standaardbehandeling gaan behoren (aspirine, ACE-remmers). Deze trends zijn op korte termijn naar verwachting belangrijker voor de volume- en kostenontwikkeling van geneesmiddelen bij angina pectoris dan de invloed van nieuwe middelen.

Het volume en de kosten van extramurale farmaceutische zorg voor (de gevolgen van) het myocardinfarct zullen enerzijds afnemen door een verdere daling van de incidentie, maar anderzijds toenemen door de intensivering van de zorg per patiënt, zowel met de bestaande middelen als met eventuele nieuwe middelen (glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten, anti-trombine antagonisten). Tenslotte vindt er waarschijnlijk een verschuiving plaats naar duurdere middelen (van aspirine naar clopidogrel, van ACE-remmers naar angiotensine II-antagonisten, van heparine naar LMWH).

Huisartsenzorg

Invoering van de praktijkverpleegkundige in de huisartspraktijk leidt mogelijk tot meer aandacht voor opsporing van de risicofactoren voor coronaire hartziekten. Er zijn echter verschillende ‘scholen’ wat betreft de wenselijkheid van screening op risicofactoren. Voor de huisartsenzorg geldt eveneens dat niet zozeer de uitbreiding van het arsenaal aan middelen voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct en angina pectoris van belang is, maar de intensivering van de therapie. In veel gevallen zal het een voortzetting betreffen van een door de specialist ingestelde therapie. Voorts heeft het toenemend aantal patiënten met angina pectoris invloed op het volume en de kosten van huisartsenzorg. Bij de behandeling van het acuut myocardinfarct is de bereidheid van de huisarts om in de thuissituatie ingrijpende thrombolysetoediening toe te passen, van belang.

Ziekenhuiszorg

Voor de ziekenhuiszorg werd tijdens de expert meeting de verwachting uitgesproken dat het aantal opnamen voor hartinfarct verder daalt en het aantal opnamen voor stabiele angina pectoris verder stijgt. Ook zal de poliklinische zorg voor deze patiënten toenemen. Dit vergt min of meer speciaal daarop ingerichte zorg, de hartfalen-poliklinieken (zie verder *hoofdstuk 11 van deel A*). PTCA kan in de toekomst in dagbehandeling worden gegeven. De hoge kosten van glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten en clopidogrel kunnen leiden tot financieringsproblemen voor ziekenhuizen, zo werd gesteld tijdens de expert meeting.

De conclusie ten aanzien van de gezondheidszorg is dat op korte termijn het volume aan geneesmiddelen belangrijk kan toenemen als gevolg van het vaker medicamenteus behandelen van met name verhoogd cholesterol (zowel primaire als secundaire preventie) en de intensivering van de medicamenteuze therapie voor patiënten met doorgemaakt myocardinfarct en angina pectoris. Mogelijk nemen de kosten meer dan evenredig toe vergeleken met het volume vanwege verschuiving naar duurdere middelen.

Literatuur

Berg Jeths A van den, Stokx LJ, Vos JS, Kommer GJ, Ribbens MC, Ende MC van den. Stijgende geneesmiddelenkosten: theoretische en praktische inzichten. RIVM rapportnummer 278620 001. Bilthoven: RIVM, 1999.

Braunwald E, Antman EM, Beasly JW, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.

Burnett, JC. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. J Hypertension 1998; 17 (suppl): S37-S43.

Califf RM, Holmes DR. Should the emergence of new agents change the management of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation? Am Heart J 1999; 138: S586-S591.

CBO (Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing), in samenwerking met Nederlandse Hartstichting, et al. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie. Consensus Cholesterol, tweede herziening april 1998. Utrecht: CBO, 1998.

CBO (Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing). Consensus Hypertensie, eerste herziening november 2000. Utrecht: CBO, 2000.

Diaz R, Paoloasso EA, Piegas LS. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. Circulation 1998; 98: 2227-2234.

Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after coronary syndromes. The RECIPE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation 1999; 99: 3227-3233.

Feskens EJM, Gorgels A, Bots ML, Jansen J, Widdershoven JWMG, Kromhout D. Coronaire hartziekten. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 421-436.

George SJ, Lloyd CT, Angeline GD, et al. Inhibition of late vein graft neointima formation in human and porcine models by adenovirus-mediated overexpression of tissue inhibition of metalloproteinase-3. Circulation 2000; 101: 296-304.

Gezondheidsraad. Cholesterolverlagende therapie. Advies nr. 2000/17. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.

Graeff PA de. De medicamenteuze behandeling bij en na het myocardinfarct. Geneesmiddelenbulletin 1995: 123-129.

Grayston J. Secondary prevention antibiotic treatment trials for coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 1742-1743.

Griend R van der, Meeuwissen OJ. Hyperhomocysteïnemie: risicofactor voor premature atherosclerose. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 456-459.

GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-682.

Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.

Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-1756.

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 33: 611-616.

Harrington RA. Overview of clinical trials of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999; 138: S276-S286.

Herziening Consensus Bloeddruk. Werkdocument voor de Hoorzitting van 15 december 1999.

Hof AWJ van 't. Optimale infarctbehandeling. Hartbulletin 1999; 30: 33-36.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.

Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-969.

Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1998; 339: 784-790.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. Lancet 2000; 356: 608-609.

Mrakami H, Yayama K, Miao RQ, et al. Kallikrein gene delivery inhibits vascular smooth muscle cell growth and neointima formation in the rat artery after balloon angioplasty. Hypertension 1999; 34: 164-170.

Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland 1997. Cijfers over ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 1997.

Patterson C, Runge MS. Therapeutic myocardial angiogenesis via vascular endothelial growth factor gene therapy. Moving on down the road. Circulation 2000; 102: 940-942.

Pitt B, Waters D, Brown WV, Boven AJ van, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipidlowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 70-76.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. Cardiovasc Res 1999; 402-417.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.

Rupprecht HJ, Dahl J vom, Terres W, et al. Cardioprotective effects of the Na^+/H^+ exchange inhibitor cariporide in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing direct PTCA. Circulation 2000; 101: 2902-2908.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434 - 1503.

Seidell JC. Bloeddruk. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 640-646.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.

Silverstein RL, Nachman, RL. Angiogenesis and atherosclerosis. The mandate broadens. Circulation 1999; 100: 783-785.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenarioanalyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu van Loghum, 1993.

Terzic, A. New Frontiers of cardioprotection. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 105-108.

Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than lower cholesterol. Lancet 1996; 348: 1079-1082.

Walma EP, Grundmeijer HGLM, Thomas S, et al. NHG-standaard Hypertensie. Huisarts Wet 1997; 40: 598-617.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.

Zijlstra F, Boer MJ de, Hoorntje JCA, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 680-684.

11 HARTFALEN

Samenvatting

Bij hartfalen gaat het om het tekort schieten van de bloedcirculatie door onvoldoende functioneren van het hart. Symptomen die vaak optreden zijn moeheid, verminderde inspanningstolerantie, kortademigheid bij inspanning en in rust, en oedeem (vochtophoping). Voor de afname van de hartfunctie heeft het lichaam compensatiemechanismen, die meestal aanvankelijk succesvol zijn, maar op den duur tekort gaan schieten. Dit gaat gepaard met veranderingen in de structuur van het hart, waardoor een progressief ziektebeeld ontstaat met hoge morbiditeit en mortaliteit.

Van oudsher ligt de nadruk van de behandeling op symptoomverlichting, maar inmiddels ook op verlaging van sterfte en vermindering van cardiovasculaire morbiditeit. Dit is vooral te bereiken met medicamenteuze behandeling. Op dit moment zijn de belangrijkste groepen geneesmiddelen voor hartfalen: diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, β-blokkers en inotropica. Naast medicamenteuze behandeling vormen adviezen over voeding (zoutbeperking), vochtinname, roken, alcohol en overgewicht een onmisbaar onderdeel van de behandeling.

Voor de komende 10 jaar is de verwachting dat de zorg voor patiënten met hartfalen intensiever zal worden. Deze intensivering van zorg bestaat uit twee processen: de ruimere implementatie van de reeds geaccepteerde therapie (combinatie van een diureticum, ACE-remmer en β-blokker; bij onvoldoende respons bovendien spironolacton) en uitbreiding van het therapeutische scala met middelen die voor andere aandoeningen zijn geregistreerd (meer β-blokkers, angiotensine II-antagonisten voor patiënten die een ACE-remmer niet verdragen en eventueel ook toevoeging van angiotensine II-antagonisten aan ACE-remmers). Daarnaast komen er mogelijk nieuwe geneesmiddelen beschikbaar op basis van de volgende aangrijpingspunten:

- Beïnvloeding van de vorming of werking van bepaalde (neuro-)hormonen die een rol spelen bij hartfalen (neurohumorale activatie): vasopeptidase remmers, selectieve aldosteron antagonisten en vasopressine antagonisten;
- Remming van ontstekingscytokines: onder meer Tumor Necrose Factor-alpha (TNF-alpha).

De verwachtingen ten aanzien van mogelijke andere aangrijpingspunten (zoals remming van oxidatieve stress en verbetering van het energieverbruik van hart en/of spieren) zijn niet hoog gespannen. Onduidelijk is nog of toediening van groeihormonen of groeifactoren (zoals de insuline-achtige groeifactor) de hartfunctie kan verbeteren.

Op de lange termijn (10-20 jaar) komen er mogelijk therapeutische opties, die zich richten op de fundamentele cellulaire en moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het ziekteproces. Hierdoor zouden bepaalde vormen van gentherapie tot de mogelijkheden kunnen gaan behoren (zoals het remmen van de expressie van eiwitten die betrokken zijn bij morfologische structuurveranderingen in het hart).

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand van patiënten met hartfalen voor de komende twintig jaar zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren van alle patiënten met hartfalen tezamen, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal patiënten met hartfalen per 1-1-2000 is geraamd op 102.000. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 78% licht, 11% matig en 11% ernstig. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een wegingsfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op 16.000. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor patiënten met hartfalen in 2020 zijn opgelopen tot 22.700 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de verschillende nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over ernststadia en de wegingsfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Hierdoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 19.300 tot 25.300 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). Met name intensivering van de zorg met behulp van bestaande middelen en de toepassing van nieuwe middelen die de neurohumorale activatie remmen, kunnen leiden tot een vertraging in de groei van de ziektelast. Anderzijds wordt door de verbeterde farmacotherapie van hartfalen de sterfte uitgesteld, hetgeen leidt tot een extra toename van de ziektelast, met name in de hogere ernststadia. De conclusie is dat in geen van de varianten de effecten van de demografische ontwikkeling kunnen worden gecompenseerd door verbeteringen in de farmacotherapie voor hartfalen.

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn in kwalitatieve termen in beeld gebracht. Doordat patiënten met hartfalen in de toekomst vaker en intensiever met geneesmiddelen behandeld gaan worden, zal het gemiddelde volume aan farmaceutische zorg per patiënt belangrijk toenemen, hetgeen leidt tot een toename aan kosten in deze zorgsector. De intensivering van de farmaceutische zorg vereist een meer intensieve begeleiding van de individuele patiënt (via specialist, huisarts en apotheker). Ook ontstaan er gespecialiseerde hartfalen-poliklinieken. Op den duur zullen deze investeringen zich lonen, waardoor de trend van een toenemend aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen kan worden omgebogen. Mogelijk zal het aantal ziekenhuisopnames hierdoor uiteindelijk kunnen dalen.

11.1 Farmacotherapie bij hartfalen: huidige situatie en toekomstverwachtingen

P.A. de Graeff

11.1.1 Inleiding

Bij hartfalen gaat het om het tekort schieten van de circulatie door onvoldoende functioneren van het hart. Er zijn vele pogingen gedaan hartfalen te definiëren, maar alle definities hebben hun beperkingen. In de Consensus Hartfalen uit 1994 werd gekozen voor 'cardiaal bepaalde (pomp)functiestoornis met de daarbij behorende symptomen' (Westerhof & De Graeff, 1994). Symptomen die vaak optreden zijn moeheid, verminderde inspanningstolerantie, kortademigheid bij inspanning of in rust en oedeem (vochtophoping). Bij lichamelijk onderzoek worden vaak tekenen van overvulling van het vaatstelsel gevonden. De definitie van het begrip hartfalen wordt ook bemoeilijkt door het feit dat er zoveel verschillende oorzaken aan ten grondslag kunnen liggen. Deze kunnen primair gelegen zijn in de hartspier, met als meest voorkomende oorzaak een doorgemaakt myocardinfarct, maar ook in een overbelasting van het hart, door bijvoorbeeld hypertensie of sommige hartklepafwijkingen, of in een instroombelemmering, door bijvoorbeeld andere vormen van hartklepafwijkingen of aangeboren of verworven stofwisselingsstoornissen (Westerhof & De Graeff, 1994). Tevens kunnen andere factoren, zoals bloedarmoede, koorts of gebruik van bepaalde geneesmiddelen, aan het optreden van hartfalen bijdragen.

De origine van hartfalen is dus gelegen in afname van de hartfunctie, welke aanleiding geeft tot symptomen. Hieraan gaat vaak een korte of lange periode van asymptomatische hartkamerdysfunctie vooraf. Door middel van compensatie-mechanismen is het lichaam aanvankelijk vaak in staat de gevolgen van deze cardiale dysfunctie tegen te gaan. Deze compensatiemechanismen schieten op den duur niet alleen tekort, zij kunnen in sommige gevallen de achteruitgang verergeren. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel, waarbinnen activatie van bepaalde neurohormonen (bijv. angiotensine II, noradrenaline) leidt tot hemodynamische veranderingen (veranderingen in de bloedsomloop), uiteindelijk aanleiding gevend tot symptomen. Dit gaat gepaard met veranderingen in de structuur van het hart, met name verwijding van de ventrikels en verdikking van de hartspier, een proces dat ook wel aangeduid wordt als 'remodeling'. Hierdoor ontstaat een

progressief ziektebeeld met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Binnen 1 jaar na het stellen van de diagnose overlijdt 30% van de patiënten.

De diagnose hartfalen wordt primair gesteld op basis van een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek, tezamen met gedetailleerde kennis van de voorgeschiedenis. Naast deze klinische parameters is er een groot arsenaal aan diagnostische mogelijkheden om de diagnose te verduidelijken, de ernst vast te stellen, de oorzaak op te sporen en het resultaat van de behandeling te evalueren. Centraal staat de bijdrage van de echocardiografie die in meerdere opzichten nadere informatie kan opleveren betreffende de oorzaak van het hartfalen, de aard en omvang van de hartfunctiestoornissen en de meest geëigende therapie. Tevens kan dit onderzoek gebruikt worden bij de vroegdetectie, dat wil zeggen in een fase waarin de patiënt nog asymptomatisch is. Er bestaat verschil van mening tussen huisarts en cardioloog of deze onderzoeksmethode onmisbaar is bij het stellen van de diagnose. De Nederlandse cardiologen zijn van mening dat een patiënt met de waarschijnlijkheidsdiagnose hartfalen tenminste éénmaal naar de cardioloog dient te worden verwezen ter bevestiging dan wel ontkenning van de diagnose en ter bepaling van de behandelingsstrategie (Van Gilst et al., 1996). Daarentegen vindt de huisarts dat er factoren moeten zijn die de indicatie tot aanvullend onderzoek versterken, zoals een relatief jonge leeftijd, differentiaal-diagnostische problemen of aanwijzingen voor specifieke oorzaken van hartfalen (Walma et al., 1995). Een betere toegankelijkheid van echocardiografie voor de huisarts kan wel bijdragen aan een snellere detectie van hartfalen, in een vroeger stadium van de ziekte. De mate van de hiermee te behalen gezondheidswinst en de kosten zijn echter nog niet duidelijk.

Bij de behandeling dient allereerst de oorzaak of eventueel bijdragende factoren in ogenschouw genomen te worden en zo mogelijk worden weggenomen. Chirurgische of catheter-interventies kunnen geïndiceerd zijn. In het merendeel van de gevallen zal dit niet mogelijk zijn en is er sprake van chronisch congestief hartfalen. Van oudsher ligt de nadruk van de behandeling op symptoomverlichting. Toen er meer duidelijkheid kwam over het progressieve karakter van de aandoening en de slechte prognose, werden verlaging van sterfte en vermindering van cardiovasculaire morbiditeit nieuwe doelstellingen van de behandeling (Van Veldhuisen, 1999). Deze doelstellingen zijn vooral te realiseren met medicamenteuze behandeling, al vormen adviezen over voeding (zoutbeperking), vochtinname, roken, alcohol en adipositas (vetzucht) wel een onmisbaar onderdeel van de behandeling. Aan een kleine, zeer selecte groep patiënten kan verbetering van de kwaliteit en duur van leven aangeboden worden door het falende hart te vervangen door een donorhart.

11.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De toenemende aandacht voor het epidemiologische probleem hartfalen en de veranderde doelstellingen hebben er toe geleid dat geneesmiddelonderzoek bij patiënten met hartfalen de laatste jaren een grote vlucht heeft genomen. Dit onderzoek heeft niet alleen aangetoond dat er een aanzienlijke winst te behalen valt met sommige geneesmiddelen, in het bijzonder wat betreft de afname in morbiditeit en mortaliteit (Cleland et al., 1999;

Van Veldhuisen, 1999), maar ook dat dit niet voor alle geneesmiddelen geldt en er door sommige middelen soms zelfs een toename hiervan kan optreden. Zo is gebleken dat de toepassing van β-receptor agonisten (xamoterol, dobutamine), fosfodiësteraseremmers (milrinone, amrinone, vesnarinone, enoximone), dopamine agonisten (ibopamine), en bepaalde vaatverwijders (eprostenol, flosequinan) bij langdurig gebruik met een verhoogde sterfte gepaard kan gaan ten opzichte van placebo behandeling (Niebauer & Coats, 1997). Het mechanisme hiervan is onduidelijk, maar stimulatie van bepaalde (catecholamine)receptoren en intracellulaire processen lijken belangrijke mechanismen. Ook de toepassing van calciumantagonisten is niet onomstreden en deze middelen worden momenteel dan ook niet aanbevolen voor de behandeling van hartfalen (Consensus recommendations, 1999).

Diuretica

Bij verschijnselen van overvulling, zoals stuwing van de longen of perifeer oedeem, vormen diuretica nog steeds een onmisbaar onderdeel van de behandeling (Consensus recommendations, 1999). De diuretica die ons ter beschikking staan zijn nog steeds dezelfde als twintig jaar geleden: lisdiuretica, thiazide-diuretica en kaliumsparende diuretica. Het meest populair zijn de lisdiuretica (waaronder furosemide), vanwege hun snelle en krachtige werking, die dosisafhankelijk is en goed afgesteld kan worden op geleide van de klachten van de patiënt. Bovendien werken ze, in tegenstelling tot thiazide-diuretica, ook bij patiënten met verminderde nierfunctie. Thiazide-diuretica worden meestal alleen bij geringe klachten gegeven, bijvoorbeeld hydrochloorthiazide. Kaliumsparende diuretica worden vooral toegevoegd aan lis- en thiazide-diuretica vanwege hun kaliumsparend effect en hebben slechts een beperkte plaats wanneer ACE-remmers gegeven worden, aangezien laatstgenoemde geneesmiddelen laatstgenoemd effect ook hebben.

Een uitzondering hierbij wordt gevormd door spironolacton, dat behalve kaliumsparende en (aanvullend) diuretische effecten, mogelijk ook gunstige effecten heeft op de eerder besproken ‘remodeling’ van het hart. Het middel heeft gunstige effecten op de morbiditeit en mortaliteit. Toevoeging van deze aldosteron antagonist aan de bestaande therapie bij hartfalen-patiënten uit NYHA klasse III-IV patiënten (indeling volgens de New York Heart Association) leidde na twee jaar tot een significant verminderd overlijden van ca. 30% en een verminderde hospitalisatie voor hartfalen van ca. 35%. Ook was er een significante verbetering in symptomen: bij meer patiënten trad er een verbetering op of bleef de NYHA-klasse gelijk en bij minder patiënten vond er verslechtering plaats dan wanneer placebo aan de bestaande therapie werd toegevoegd (Pitt et al., 1999).

Het bijwerkingenprofiel van spironolacton kwam overeen met dat van de placebo, met uitzondering van gynaecomastie (abnormale ontwikkeling van de mannelijke borsten) en/of borstpijn, dat circa 10 maal zo veel voorkwam in de spironolactongroep. Hyperkalemie kwam minder frequent voor dan verwacht, zeker bij combinatie met een ACE-remmer. Wellicht zou de ontwikkeling van selectieve aldosteron antagonisten (zoals eplerenone) hierbij uitkomst kunnen bieden (Pitt et al., 1999). De veiligheid en effectiviteit van combinatiegebruik van β-blokkers en spironolacton dienen nog nader te worden onderzocht (Pitt et al., 1999).

ACE-remmers

De ACE-remmers hebben een belangrijke rol gespeeld bij de veranderde inzichten in de pathofysiologie en behandeling van hartfalen. Een aantal grootschalige onderzoeken heeft uitgewezen dat deze middelen zijn aangewezen bij alle stadia van chronisch symptomatisch hartfalen ter verbetering van de symptomen en reductie van morbiditeit en mortaliteit (Consensus recommendations, 1999). Ook bij symptoomloze linker ventrikel dysfunctie is een gunstig effect op de morbiditeit aangetoond (SOLVD Investigators, 1992). In al deze onderzoeken werd de behandeling gecombineerd met diuretica, maar, als er geen verschijnselen zijn van vochtretentie kan de behandeling ook als monotherapie toegepast worden, al is hierover nog discussie gaande tussen huisarts en cardioloog (Walma et al., 1995; Van Gilst et al., 1996; zie ook hierna). De best onderzochte ACE-remmers zijn captopril, enalapril en lisinopril en deze worden dan ook het meest toegepast. Grote onderlinge verschillen zijn nooit aangetoond en lijken niet waarschijnlijk. Wel is het belangrijk dat de dosis hoog genoeg is (Van Veldhuisen, 1999), aangezien is aangetoond dat hoge doses beter zijn ten opzichte van lage doses wat betreft symptoombestrijding, 'exercise performance' en onderdrukken van neurohumorale stimulatie. Een significante langere overleving kon tot op heden nog niet worden aangetoond, wel een significante reductie van maximaal 12% in ziekenhuisopnames voor hartfalen en/of overlijden, zij het niet in alle gepubliceerde onderzoeken (Brunner-La Rocca et al., 1999)

Angiotensine II-antagonisten

Angiotensine II-antagonisten verschillen van ACE-remmers doordat ze niet de omzetting van angiotensine I in angiotensine II verhinderen, maar selectief de effecten van angiotensine II op de AT1-receptoren blokkeren. Hierdoor vindt er geen accumulatie van bradykinine plaats dat verantwoordelijk is voor een aantal van de bijwerkingen van ACE-remmers, zoals hoest en wellicht ook nierfalen.

De thans gepubliceerde klinische onderzoeken waarin angiotensine II-antagonisten met ACE-remmers werden vergeleken leverden geen eenduidige resultaten op. Uit initieel onderzoek was gebleken dat deze middelen mogelijk een gunstiger effect hadden op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Deze resultaten konden echter niet bevestigd worden in een tweede onderzoek (ELITE-II; Pitt et al., 2000). Ook konden geen verschillen met betrekking tot de bijwerkingen hypotensie en nierfalen worden aangetoond. Alleen kwam de bijwerking hoest minder voor bij angiotensine II-antagonisten dan bij ACE-remmers, hoewel deze bijwerking ook afnam bij een toenemende dosis van de ACE-remmers (Brunner-La Rocca et al., 1999).

Momenteel lopen er nog grootschalige klinische onderzoeken bij hartfalen-patiënten. Wanneer deze wel eenduidige positieve resultaten opleveren zullen deze middelen waarschijnlijk meer bij hartfalen-patiënten toegepast gaan worden, ofwel als toevoeging aan de therapie, dan wel als vervanging van ACE-remmers.

β-blokkers

Nog steeds heerst er een algemeen geloof dat β-blokkers gecontraïndiceerd zijn bij hartfalen, omdat het falende hart afhankelijk beschouwd wordt van de verhoogde sympathische input. Ten tijde van decompensatie klopt deze veronderstelling. Wanneer er echter sprake is van stabiel hartfalen heeft het toevoegen van een β-blokker aan de bestaande therapie voordelen (Squire & Barnett, 2000). In het bovengenoemde onderzoek waarin de verschillen in hartfalen-therapie tussen verschillende Europese landen vergeleken werden, gebruikte circa 11% van de Nederlandse patiënten met matig tot ernstig hartfalen β-blokkers. Het is waarschijnlijk dat een groot deel van deze mensen de β-blokkers is gaan gebruiken vanwege andere aandoeningen, zoals verhoogde bloeddruk of angina pectoris (Van Veldhuisen et al., 1999).

In de thans gepubliceerde onderzoeken met metoprolol, carvedilol en bisoprolol zijn significante reducties in het risico op overlijden en/of hospitalisatie voor hartfalen gevonden van circa 25-35% (Szabó & De Graeff, 2000). Een onderzoek met de β-blokker bucindolol is voortijdig gestopt vanwege ongunstige resultaten. De gunstige effecten van β-blokkers bij hartfalen als gevolg van myocard infarct (acuut hartinfarct) en bij patiënten met ernstig hartfalen zijn nog niet voldoende onderzocht om ook bij deze patiënten routinematig β-blokkers aan te bevelen. Het lijkt echter wel waarschijnlijk dat ook deze patiënten baat hebben bij behandeling met β-blokkers, maar dergelijke therapie dient zeker bij de ernstige hartfalen-patiënten uitsluitend door een specialist te worden gestart (Squire & Barnett, 2000).

Bij extrapolatie van de in klinische onderzoeken gevonden resultaten naar de algehele bevolking dient in ogenschouw te worden genomen dat de onderzoeken veelal bij patiënten zijn uitgevoerd die gemiddeld minder oud zijn en gemiddeld in een lagere NYHA-klasse zitten dan de hartfalen-populatie uit de dagelijkse praktijk (Squire & Barnett, 2000).

Vaatverwijders

Van oudsher worden nitraten en arteriële vaatverwijders, vooral hydralazine, gegeven aan patiënten met matig tot ernstig hartfalen die niet goed reageren op standaardtherapie. Met de komst van de ACE-remmers zijn deze middelen echter op de achtergrond geraakt, mede omdat de behandeling bestaat uit veel tabletten en bijwerkingen regelmatig optreden.

Dopamine agonisten

Onderzoek heeft uitgewezen dat ibopamine de mortaliteit bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen doet toenemen (Hampton et al., 1997). Sindsdien is het gebruik beperkt tot patiënten met lichte klachten die niet in aanmerking komen voor ACE-remmers. Het wordt nauwelijks meer toegepast.

Hartspierversterkende middelen

Met de opkomst van de ACE-remmer is de plaats van digoxine minder prominent geworden. Hoewel nog steeds een eerstekeus middel bij patiënten met hartfalen en gelijktijdig boezemfibrilleren, is de plaats bij patiënten met chronisch hartfalen ter discussie nu is aangetoond dat er geen beïnvloeding optreedt van de mortaliteit (Consensus recommendations, 1999). Naast digoxine, zijn ook andere inotropica beschikbaar (fosfodiësterase remmers, dobutamine), maar hun toepassing is vanwege ongunstige effecten bij langdurig gebruik (zie hierboven) beperkt tot kortdurende, intraveneuze toediening voor acuut hartfalen.

Antiaritmica

Aangezien gemiddeld de helft van de patiënten met hartfalen overlijdt aan plotse hartdood - waarvan verondersteld wordt dat er vaak een levensbedreigende ritmestoornis aan ten grondslag ligt - is ook uitgebreid onderzoek gedaan naar het effect van antiaritmica. Nadat gebleken was dat het effect van de zogenaamde klasse I antiaritmica, vooral quinidine en flecaïnide, zelfs nadelig was, is de aandacht verlegd naar de zogenaamde klasse III antiaritmica, met name amiodarone en dofetilide. Onderzoek met deze middelen heeft echter geen eenduidig gunstig effect laten zien (Consensus recommendations, 1999). Tot een brede toepassing bij patiënten met hartfalen heeft het niet geleid. De zogenaamde ICD (Implantable Cardioverter Devices), waarvan is aangetoond dat deze kunnen leiden tot een afname van letaal verlopende ritmestoornissen, worden wel steeds vaker ingebracht. De toepassing is echter vooralsnog beperkt.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij hartfalen

Tabel 11.1 geeft een overzicht van belangrijke middelen tegen hartfalen die thans nog worden toegepast, met hun jaar van registratie.

Tabel 11.1: Belangrijke geneesmiddelen bij hartfalen met jaar van registratie (Bron: DATHUG- ACBG).

Diuretica	Jaar	ACE-remmers	Jaar	β-blokkers	Jaar	Inotropica	Jaar
hydrochloorthiazide	1959[a]	captopril	1981	metoprolol	1995	digoxine	1970
furosemide	1975	enalapril	1985	carvedilol	1997		
spironolacton	1978	lisinopril	1988	bisoprolol	2000		

a) introductie op de Nederlandse markt.

Vervolgens komen de toepassingsgebieden van de verschillende (groepen) middelen aan bod.

Behandeling van chronisch congestief hartfalen

Wanneer in het algemeen gesproken wordt over de behandeling van hartfalen dan wordt primair bedoeld chronisch congestief hartfalen op basis van linker kamer systolische

dysfunctie. Diastolische dysfunctie, al of niet in combinatie met systolische dysfunctie, komt veel voor, maar is moeilijker te kwantificeren in ernst en het is onduidelijk of dit een aparte benadering vraagt en zo ja, welke. Verschillende consensus bijeenkomsten hebben zich inmiddels uitgesproken over de behandeling van chronisch congestief hartfalen. In de NHG-standaard wordt nog steeds geadviseerd met een diureticum te beginnen en alleen als een patiënt met een standaarddosering diuretica niet klachtenvrij wordt, een ACE-remmer toe te voegen (Walma et al., 1995). In de recente Amerikaanse consensus wordt geadviseerd om alle patiënten een ACE-remmer te geven, tenzij er een reden is om dit niet te doen, en bij verschijnselen van vochtretentie een diureticum toe te voegen (Consensus recommendations, 1999). In de praktijk wordt steeds vaker de combinatie gegeven, waaraan bij onvoldoende resultaat digoxine wordt toegevoegd. β-blokkers winnen snel in populariteit, maar worden nog steeds gereserveerd voor geselecteerde patiënten, die onvoldoende reageren op deze standaardtherapie (Szabó & De Graeff, 2000). Het gebruik van spironolacton wordt vooralsnog alleen geadviseerd bij patiënten met ernstig hartfalen (Consensus recommendations, 1999). Ibopamine en vaatverwijders worden zelden nog toegepast, terwijl nitraten vaker worden gegeven, in het bijzonder bij patiënten met ischaemische hartziekte als onderliggend lijden.

Behandeling van acuut hartfalen

Medicamenteus ligt de nadruk hierbij op de symptomatische behandeling, bestaande uit lisdiuretica, vaatverwijders en, op indicatie, digoxine. Andere positief inotropica worden alleen op indicatie onder intensieve monitoring voorgeschreven.

Primaire en secundaire preventie

De belangrijkste risicofactoren van coronaire hartziekten (zie *hoofdstuk 10 van deel A*) zijn ook de belangrijkste aangrijpingspunten voor primaire preventie van hartfalen. Met de toepassing van de Doppler-echocardiografie is ook de secundaire preventie van hartfalen actueel geworden, in het bijzonder de behandeling van asymptomatische linker ventrikel systolische dysfunctie. Enalapril is de eerste ACE-remmer die voor deze indicatie is geregistreerd. Hoewel er op dit moment nog geen plaats is voor grootschalige screening op ventriculaire dysfunctie, vindt dit wel op indicatie plaats, in het bijzonder bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Inmiddels is al een aantal ACE-remmers voor de secundaire preventie na het myocardinfarct geregistreerd (captopril, lisinopril, ramipril, trandolapril).

11.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Evaluatie toekomstverwachtingen uit het verleden

Ondanks de toenemende aandacht die besteed is aan de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van hartfalen (coronaire hartziekten, hypertensie en suikerziekte) zijn, zoals

verwacht, incidentie en prevalentie van hartfalen toegenomen. In de Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 1997 werd de verwachting uitgesproken dat het vroegtijdig opsporen van hartfalen zou toenemen doordat de echocardiografie waarschijnlijk ook, zij het langzaam, beschikbaar zou komen voor de huisarts ten behoeve van de differentiaaldiagnostiek bij van hartfalen verdachte patiënten (Hoes & Mosterd, 1997). Ook de waarde van neurohumorale parameters, in het bijzonder van de atriale natriuretische eiwitten (ANP, BNP) werd verondersteld toe te nemen. Deze voorspellingen zijn echter niet bewaarheid. De discussie over de toegankelijkheid van sommige onderdelen van de diagnostiek wordt nog steeds gevoerd, in het bijzonder van de Doppler-echocardiografie, zonder dat dit tot veel resultaat heeft geleid. Wel heeft er, zoals voorspeld, een toename in de toepassing van de Doppler-echocardiografie in het ziekenhuis plaatsgevonden, mede in het kader van vroegdetectie zoals na het myocardinfarct. Dit heeft er mede toe geleid dat ACE-remmers, naast diuretica, op grote schaal worden voorgeschreven, hoewel uit gegevens van epidemiologisch onderzoek blijkt dat er nog steeds sprake is van onderbehandeling. Deze gegevens lopen echter vaak achter de feiten aan, en de conclusie is gerechtvaardigd dat hier een grote winst is geboekt. Ook de verwachting dat de therapeutische betekenis van β-blokkers en angiotensine II-antagonisten zou toenemen is uitgekomen, hoewel de resultaten van laatstgenoemde middelen vooralsnog tegenvallen (zie hierboven). In tegenstelling tot de verwachting, zijn er geen geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme bij gekomen. De positieve studieresultaten met spironolacton waren niet voorspeld. Dopamine agonisten bleken hun belofte niet waar te kunnen maken en de indicatie van de enige bestaande orale dopamine agonist ibopamine werd sterk ingeperkt. De ontwikkeling van andere geneesmiddelen (vesnarinone, flosequinan, eprostenol) werd stopgezet aangezien langdurig gebruik gepaard ging met een verhoogde sterfte.

Intensivering van de zorg

Op korte tot middellange termijn is te verwachten dat de zorg voor patiënten met hartfalen geïntensiveerd zal worden (Hoes & Mosterd, 1997). Risicofactoren en complicaties zullen krachtiger behandeld worden. Hierbij kan men bijvoorbeeld denken aan het implanteren van ICD bij ernstige ventriculaire ritmestoornissen. De bewustwording in de eerste lijn van de ernst van hartfalen zal groter worden, mede omdat nu daadwerkelijk te verwachten is dat binnen enkele jaren ook huisartsen Doppler-echocardiografie kunnen aanvragen zonder eerst de patiënt naar de cardioloog te hoeven verwijzen. Dit zal het contact tussen eerste en tweede lijn bevorderen en er toe bijdragen dat patiënten intensiever behandeld en begeleid zullen worden. Nieuwe nationale richtlijnen zijn op korte termijn te verwachten. Dit zal er toe leiden dat de meeste patiënten met zowel een diureticum als een ACE-remmer behandeld zullen worden. Toename in het gebruik van digoxine is niet te verwachten. De β-blokkers zullen in belangrijke mate terreinwinst boeken. Dit geldt zeker voor de patiënten die nu door de specialist gezien worden, maar, in mindere mate, ook voor patiënten die door de huisarts gecontroleerd worden. De standaard-behandeling, uitzonderingen daargelaten, zal derhalve in veel gevallen gaan bestaan uit een diureticum, ACE-remmer en β-blokker. Gelet op de resultaten van de RALES-studie (Pitt et al., 1999) is te verwachten dat aan deze behandeling bij onvol-

doende response spironolacton toegevoegd zal worden.
Moeilijker is te voorspellen welke plaats de angiotensine II-antagonisten gaan innemen. Gelet op de resultaten van de ELITE-II studie, zullen deze middelen vooralsnog alleen voorgeschreven gaan worden aan patiënten die een ACE-remmer niet verdragen in verband met hoesten. Tevens wordt onderzocht of de combinatie van deze twee groepen van geneesmiddelen additionele voordelen biedt ten opzichte van ACE-remmers alleen. Bij een positief resultaat zou dit benut kunnen worden wanneer de standaardbehandeling onvoldoende soelaas biedt.

Tevens is te verwachten dat tussen nu en 10 jaar verscheidene nieuwe medicamenten op de markt zullen verschijnen. Hierbij komen de volgende aangrijpingspunten in aanmerking.

Gunstige beïnvloeding neurohumorale activatie

In aanvulling op de ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, β-blokkers en spironolacton worden nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld om de neurohumorale activatie gunstig te beïnvloeden teneinde symptomatische verbetering te bewerkstelligen en verdere progressie te remmen. Veelbelovend zijn de vasopeptidase remmers. De gecombineerde remmende werking van deze middelen op zowel de neutrale endopeptidase als het ACE-enzym veroorzaakt een verminderde vasoconstrictie en een verhoogde vasodilatatie. Dit leidt tot een krachtige bloeddrukverlaging. In dierexperimentele modellen van hartfalen bleek de vasopeptidaseremmer omapratilaat effectiever dan een ACE-remmer in het verbeteren van de hartfunctie en overleving. In experimenten bij mensen bleek het middel veilig, goed verdragen en effectief bloeddrukverlagend (Burnett, 1999). Uit resultaten van het IMPRESS-onderzoek bleek dat omapratilaat mogelijk additionele voordelen heeft ten opzichte van ACE-remming alleen waar het de mortaliteit en morbiditeit van hartfalen-patiënten betreft (Rouleau et al., 2000). Bij gunstige resultaten zal registratie van dit middel voor de indicatie hartfalen binnen 1 à 2 jaar een feit kunnen zijn. Op korte termijn ook veelbelovend is verder onderzoek met selectiever en langer werkende aldosteron receptor antagonisten dan spironolacton, zoals eplerenone. Hiermee wordt voortgeborduurd op de gunstige resultaten van spironolacton, met minder kans op bijwerkingen, vooral gynaecomastie. Langer bekend zijn de vasopressine V-1a en V-2 receptor antagonisten. Arginine vasopressine draagt bij aan de vochtretentie en vasoconstrictie in hart-patiënten. In dierexperimenten is aangetoond dat vasopressine antagonisten hyponatriëmie (te laag zoutgehalte van het bloed) kunnen corrigeren en overleving kunnen verbeteren. Ook de eerste onderzoeken bij mensen geven gunstige resultaten. Grootschalige klinische onderzoeken naar morbiditeits- en mortaliteitsreductie ontbreken echter nog (Schrier & Martin, 1998).

Een andere benadering wordt gevormd door de endotheline receptor A en B antagonisten. Endotheline werkt vasoconstrictoir en uiteindelijk op de ‘remodeling’ van het hart. De plasmaconcentratie van endotheline is geassocieerd met de ernst van hartfalen en lijkt een goed aangrijpingspunt voor hartfalen-therapie. De eerste resultaten van klinische onderzoeken met endotheline antagonisten lijken veelbelovend. In dierexperimenten kan de levensduur verlengd worden en ook bij mensen werken de middelen positief op de hartfunctie. Toch is het niet waarschijnlijk dat deze middelen van grote

klinische betekenis zullen worden, daar ze te zeer vaatverwijdend werken. Wellicht zullen remmers van het endotheline-converting-enzym deze ongunstige werking minder hebben (Givertz & Colucci, 1998).

Remming cytokines

Plasmaconcentraties van endotoxine en ontstekingscytokines zijn toegenomen bij patiënten met hartfalen en correleren met de ernst van de symptomen (Niebauer et al., 1999). Experimenteel onderzoek heeft waarschijnlijk gemaakt dat deze cytokines, waaronder Tumor Necrose Factor-alpha (TNF-alpha) een pathofysiologische rol spelen bij hartfalen (Givertz & Colucci, 1998). Dit heeft geleid tot onderzoek met bemoedigende resultaten met antilichamen tegen TNF-alpha bij patiënten met hartfalen. In een kleinschalige onderzoek bij klasse III-patiënten bleek etanercept superieur aan placebo wat betreft reductie in TNF-alpha spiegels, verbetering in uithoudingsvermogen en symptomen (Givertz & Colucci, 1998). Deze antilichamen worden inmiddels ook bij andere indicaties (zie voor reumatoïde artritis *hoofdstuk 15 van deel A*, en de ziekte van Crohn) toegepast. Andere remmers van cytokines (pentoxifylline, adenosine) moeten hun waarde nog bewijzen, al bleek pentoxifylline in staat een significante verbetering in NYHA te kunnen veroorzaken ten opzichte van placebo bij klasse II- en III-patiënten (Givertz & Colucci, 1998).

Groeifactoren

Een andere therapeutische optie vormt het groeihormoon of groei bevorderende factoren zoals de insuline-achtige groei factor (IGF-1). Zowel in dierexperimenten als in kleinschalige onderzoeken bij hartfalen-patiënten bleek dat toediening van een groeihormoon de hartfunctie acuut kon verbeteren en de pulmonaire bloeddruk kon verlagen. Vergelijkende onderzoeken bij hartfalen-patiënten met andere positief inotrope middelen dienen nog te worden uitgevoerd om de exacte plaats van groeifactoren in de acute therapie van hartfalen te kunnen bepalen. Ook bleek het middel in staat de linkerventrikelmassa te kunnen doen toenemen, maar in hoeverre dit van betekenis kan zijn voor de behandeling van patiënten met hartfalen is nog onduidelijk (Giustina et al., 1999).

Remming oxidatieve stress

Ook oxidatieve stress is toegenomen bij patiënten met hartfalen en hiervan wordt aangenomen dat dit bijdraagt tot de verdere progressie van het ziektebeeld hartfalen. Initieel gunstige effecten met anti-oxidantia, zoals α-tocoferol en co-enzym Q10 zijn beschreven (Givertz & Colucci, 1998). Het mogelijk gunstige effect van α-tocoferol is vooralsnog enkel gebaseerd op dierexperimenten, waaruit bleek dat het middel onder bepaalde omstandigheden hypertrofie van de hartspier zou kunnen voorkomen. Co-enzym Q10 is wel bij patiënten met hartfalen getest, maar dit leverde geen eenduidige resultaten op (Givertz & Colucci, 1998).

Verbetering energieverbruik van hart en/of spieren

In het bijzonder gaat het hier om het metabolisme van carnitine, waarvan aanwijzingen bestaan dat er bij patiënten met hartfalen een tekort bestaat. Een therapeutische optie is om deze belangrijke co-factor in het intermediaire metabolisme van het hart en de spieren te suppleren in de vorm van propionyl-L-carnitine. Hier zijn inmiddels enige gunstige resultaten mee geboekt (Anand et al., 1998), maar het middel bleek echter niet beter dan placebo (Investigators, 1999).

Een andere optie is het remmen van het carnitine palmitoyl-transferase, waardoor de oxidatieve processen in de hartspier mogelijk gunstig beïnvloed worden, maar dit is klinisch nog niet aangetoond. Een belangrijke plaats lijkt niet voor dit soort middelen weggelegd, hooguit als ondersteuning van andere therapeutische mogelijkheden.

Gentherapie

Door middel van het inbrengen van genetisch materiaal, zal het wellicht in de toekomst mogelijk worden om het lichaam van een hartfalen-patiënt nieuwe hartspiercellen te laten maken. Ook wordt het met behulp van een dergelijke methode wellicht mogelijk de functie van de cellen te verbeteren (Barry, 1999). Experimenteel onderzoek heeft laten zien dat overdracht van genetisch materiaal ervoor zorg kan dragen dat insufficiënte of ontbrekende cellulaire eiwitten vervangen worden, waardoor het hart beter functioneert (Barry, 1999; Mann, 1999). Klinisch onderzoek ontbreekt echter en op korte tot middellange termijn is geen grote doorbraak te verwachten.

Hoe veelbelovend sommige van deze ontwikkelingen ook zijn, alleen grootschalig, gecontroleerd onderzoek kan aantonen of er inderdaad op lange termijn een verbetering in prognose optreedt. Dit betekent dat eerst gecontroleerd lange termijn onderzoek uitgevoerd moet worden voordat registratie kan plaatsvinden. Introductie van nieuwe middelen zal derhalve slechts mondjesmaat geschieden en bovendien vaak meer een aanvulling zijn op bestaande therapie dan een vervanging ervan.

De uitkomst van het hierboven besproken RALES-onderzoek (Pitt et al., 1999) is echter een voorbeeld dat soms onverwacht grote winst geboekt kan worden. Bij een optimistisch scenario geldt dit ook voor andere modulatoren van de ziekteprogressie, in het bijzonder omapratilaat. Ook is het denkbaar dat de combinatie van een ACE-remmer en een angiotensine II-antagonist tot een onverwacht grote winst leidt. Het probleem met al deze middelen blijft echter dat het steeds gaat om het afremmen van een progressief proces, niet om verbetering of zelfs genezing.

Een laatste therapeutische optie zal, ook in de toekomst, de chirurgische therapie zijn, in het bijzonder de harttransplantatie. Dit zal, mede gezien het beperkte aanbod aan donoren, slechts voor een enkeling weggelegd blijven. Dit geldt ook voor andere chirurgische mogelijkheden, zoals het wikkelhart en de zogenaamde myocardresectie volgens Batista, waarvan de waarde overigens nog steeds niet vaststaat.

11.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Op lange termijn (> 10 jaar) zullen toekomstige therapeutische opties zich gaan richten op de fundamentele cellulaire en moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het progressieve ziektebeeld waardoor hartfalen zich kenmerkt (Barry, 1999; Mann, 1999). Door genetische manipulatie zal getracht worden herstel van de functie te bewerkstellingen, bijvoorbeeld door verbetering van de energiehuishouding en van het aantal myocyten of de samenstelling van de extracellulaire matrix. De behandeling zal gericht zijn op het afremmen van het proces van fysiologische celdood - apoptose - van in dit geval hartspiercellen, hetgeen kan bijdragen aan een verminderde progressie van hartfalen (Olivetti et al., 1997). Nieuwe strategieën zullen er dus op gericht zijn om, naast verdere remming van neurohumorale systemen, ook andere, biologisch actieve systemen, die een rol spelen bij de progressie van hartfalen, te antagoneren om op die manier reversibiliteit van het proces te bewerkstelligen.

Volgens een optimistisch scenario zal verbetering of genezing mogelijk blijken. Het hart is namelijk toegankelijk voor gentherapie omdat de behandeling ter plaatse in voldoende mate aangebracht kan worden, bijvoorbeeld door middel van een Dotter procedure. Wanneer andere, meer algemene problemen met betrekking tot de gentherapie oplosbaar blijken, hetgeen overigens ook geldt voor andere toepassingsgebieden van deze behandelingsvorm, dan zal de behandeling van hartfalen een reële therapeutische optie blijken die sneller dan verwacht bruikbaar is om cellulaire en moleculaire afwijkingen te verbeteren die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van hartfalen. Dit betreft bijvoorbeeld manieren om de expressie te remmen van eiwitten die betrokken zijn bij morfologische structuurveranderingen die bepalend zijn voor het proces van ‘remodeling’ (Barry, 1999; Mann, 1999).

11.2 Toekomstige farmacotherapie bij hartfalen: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

11.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van hartfalen zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de ‘maximale’ gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voor de komende 10 jaar worden voorzien, teweeg kunnen brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten,

die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziekjaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten met hartfalen in Nederland. De prevalentie van hartfalen is ontleend aan huisartsenregistraties en aan een bevolkingsonderzoek (zie *tabel 11.2*).

Het aantal patiënten met hartfalen op 1-1-2000 is geschat op basis van huisartsengegevens uit *tabel 11.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 102.000. Dit is waarschijnlijk een onderschatting van de daadwerkelijke prevalentie. Deze onderschatting wordt veroorzaakt door twee factoren. Ten eerste is er de onderregistratie van hartfalen in de huisartsenpraktijk. De prevalentie van hartfalen bij patiënten van 55 jaar en ouder die gevonden wordt in het ERGO-bevolkingsonderzoek bedraagt 3,9%. Deze prevalentie ligt ongeveer twee maal zo hoog als de prevalentie die in deze leeftijdsklasse wordt gevonden in de huisartsenregistraties. Ten tweede wordt de prevalentie van hartfalen onderschat als gevolg van het feit dat linker ventrikel systolische dysfunctie in circa 60% van de gevallen asymptomatisch is (Mosterd et al., 1999). Het is waarschijnlijk dat patiënten met asymptomatisch hartfalen nog niet als zodanig zijn gediagnostiseerd. Dit zou betekenen dat het merendeel van deze mensen die baat zou kunnen hebben bij een behandeling, nog niet behandeld wordt.

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. De indeling licht/matig/ernstig is voor hartfalen gebaseerd op de indeling volgens de NYHA. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor hartfalen is de indeling weergegeven in *tabel 11.3*.

Het aantal ziektejaarequivalenten voor hartfalen op basis van bovenstaande gegevens bedraagt in 2000: 16.000 (95% betrouwbaarheidsinterval 11.800- 20.100).

Tabel 11.2: Prevalentie van hartfalen (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994. (Bron: Maas et al., 1997; Mosterd et al., 1999).

		45-64	65-74	75+
Huisartsenregistraties[a]	mannen	2,6	23,1	74,9
	vrouwen	1,6	18,0	71,3
Bevolkingsonderzoek[b]	mannen	7,0[c]	37,0	128,6
	vrouwen	6,0[c]	16,0	126,0

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).
b) ERGO-bevolkingsonderzoek.
c) voor de leeftijdsklasse 55-64 jaar.

Tabel 11.3: Ernststadia van hartfalen met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95% betrouwbaarheidsinterval)
licht[a]	78	0,94 (0,92-0,96)
matig[b]	11	0,65 (0,48-0,82)
ernstig[c]	11	0,35 (0,30-0,41)

a) NYHA klasse I en II; alleen klachten bij flinke inspanning.
b) NYHA klasse III; klachten bij geringe inspanning.
c) NYHA klasse IV; klachten in rust.

Gegevens van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, die beschikbaar zijn tot en met 1997, laten recentelijk een lichte stijging van enkele procenten zien in de prevalentie van hartfalen in de huisartsenpraktijk. Het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen is in de periode 1975-1995 gestegen met gemiddeld 2,1% per jaar (95% betrouwbaarheidsinterval: 2,0%-2,3%; Reitsma et al., 1999).

Nieuwe middelen die vanaf 1997 voor de behandeling van hartfalen zijn geregistreerd, zijn de β-blokkers carvedilol (1997) en bisoprolol (2000). De ontwikkeling naar het steeds vaker voorschrijven van β-blokkers aan patiënten met hartfalen, een trend die al enige jaren in een beginstadium verkeert, komt hierna aan de orde.

Gevolgen voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Intensivering van de zorg

De eerste ontwikkeling die in *paragraaf 11.1.3* is beschreven, is de intensivering van de zorg voor hartfalen-patiënten. Deze trend heeft niet zozeer betrekking op bepaalde nieuwe geneesmiddelen als wel op het beter toepassen van de bestaande middelen. De intensivering van de zorg valt uiteen in twee subgroepen: de implementatie van de geaccepteerde therapie, in het bijzonder de ACE-remmers, en uitbreiding van het therapeutisch scala met middelen die reeds langere tijd voor andere aandoeningen dan hartfalen zijn geregistreerd, in het bijzonder diverse β-blokkers, spironolacton en de angiotensine II-antagonisten.

- Wie heeft er baat bij?

Er zijn twee groepen hartfalen-patiënten die baat hebben bij behandeling met ACE-remmers, maar deze (nog) niet voorgeschreven krijgen. Ten eerste de asymptomatische hartfalen-patiënten. Over het gebruik van ACE-remmers door deze patiënten zijn geen gegevens bekend. Voor deze patiënten wordt het gebruik op zeer gering dan wel nihil geschat (Andersson et al., 1999). De belangrijkste redenen waarom wordt nagelaten ACE-remmers voor te schrijven zijn gebrek aan bekendheid met de middelen en angst voor bijwerkingen, met name hypotensie, nierfalen en hoest (Brunner-La Rocca et al., 1999). De prevalentie van deze, veelal nog niet-gediagnostiseerde vorm van hartfalen wordt in de Nederlandse bevolking ouder dan 55 jaar geschat op 60% van de prevalentie van links ventriculaire systolische dysfunctie (Mosterd et al., 1999).

Daarnaast zijn er de patiënten met symptomatisch hartfalen, waarbij de ziekte wel gediagnostiseerd is. Dit zijn onder meer patiënten met chronisch symptomatisch hartfalen of met hartfalen als gevolg van een myocard infarct. In de eerste groep wordt het gebruik van ACE-remmers geschat op 20-50%, in de laatste groep op 30-50% (Andersson et al., 1999; Brunner-La Rocca et al., 1999). Wij schatten op basis van deze gegevens het gebruik van ACE-remmers in de gehele groep symptomatische hartfalen-patiënten op 20-50%.

Niet iedereen kan ACE-remmers verdragen. In de literatuur wordt het aandeel patiënten dat niet in aanmerking komt voor ACE-remmers geschat op 5-20%. Evenals in het onderzoek van Andersson et al. gaan wij ervan uit dat 87,5% (75%-100%) van de hartfalen-patiënten in aanmerking komt voor behandeling met ACE-remmers (Andersson et al., 1999). In het ideale geval zal dus het percentage symptomatisch hartfalen-patiënten dat ACE-remmers gebruikt stijgen van 20-50% naar 87,5% (een stijging van 37,5-67,5 procentpunten) en het percentage asymptomatische hartfalen-patiënten stijgen van 0% naar 87,5% (een stijging van 87,5 procentpunten).

Daarnaast zijn er nog de symptomatische hartfalen-patiënten die wel al ACE-remmers voorgeschreven krijgen, maar niet in een voldoende hoge dosering. Dit aandeel wordt geschat op 27% van de 20-50% van de gebruikers (Van Veldhuisen et al., 1999). Dit zou betekenen dat momenteel dus slechts 5-14% van de symptomatische hartfalen-patiënten een juiste behandeling met ACE-remmers krijgt.

De gunstige effecten die beschreven zijn voor β-blokkers en spironolacton gelden in het geval zij toegevoegd werden aan een therapie met onder meer ACE-remmers. Deze effecten komen dus nog boven op de effecten die de ACE-remmers hebben. In principe zouden hiervoor dus alle hartfalen-patiënten in aanmerking komen, ware het niet dat de gunstige resultaten op morbiditeit en mortaliteit slechts in bepaalde groepen hartfalen-patiënten aangetoond zijn (NYHA-klasse II en III voor β-blokkers en klasse III en IV voor spironolacton) en niet zonder meer extrapoleerbaar zijn naar de gehele groep. Omdat ook nog niet duidelijk is of behandeling met zowel een β-blokker als spironolacton veilig is (Pitt et al., 1999), zullen wij ervan uitgaan dat hartfalen-patiënten slechts een van de twee middelen aan hun standaard-therapie toegevoegd krijgen.

Het gebruik van β-blokkers onder symptomatische klasse III en IV hartfalen-patiënten wordt momenteel geschat op circa 11% (Van Veldhuisen et al., 1999). Dit getal zullen wij extrapoleren naar de gehele groep symptomatische hartfalen-patiënten. Voor een behandeling met β-blokker of spironolacton komt dus nog circa 89% van de hartfalen-patiënten in klasse II, III en IV in aanmerking. Wij nemen aan dat er onder de lichte hartfalen-patiënten evenveel klasse I als klasse II patiënten zijn.

Het is nog niet duidelijk of de angiotensine II-antagonisten additionele voordelen bieden ten opzichte van ACE-remmers alleen. Wel zijn de angiotensine II-antagonisten van belang voor patiënten die een ACE-remmmer niet verdragen vanwege hoesten. Zoals gesteld ondervindt naar schatting 5-20% van de gebruikers van ACE-remmmers hiervan last.

- Wat zijn de gevolgen?

Voor de patiënten met hartfalen die momenteel reeds behandeld worden met ACE-remmers is er bij de patiënten, die nog niet met een voldoende hoge dosis behandeld wor-

den, nog gezondheidswinst te behalen. In de literatuur beschreven effecten van een hoge versus lage dosis ACE-remmer varieerde van geen significante verschillen (NETWORK, 1998) tot een significante reductie van 12% (95% betrouwbaarheidsinterval: 4%-18%) op overlijden en/of ziekenhuisopname voor hartfalen (Packer et al., 1999). Voor de overige hartfalen-patiënten, die momenteel nog niet met ACE-remmers behandeld worden, is een grotere gezondheidswinst te behalen. In de literatuur wordt een reductie beschreven van 35% (95% betrouwbaarheidsinterval: 26%-43%) op overlijden en/of ziekenhuisopname voor hartfalen (Andersson et al., 1999).

Voor toevoeging van spironolacton aan de bestaande therapie wordt nog eens een risicoreductie van 35% (95% betrouwbaarheidsinterval: 23%-46%) op dit zelfde eindpunt gevonden (Pitt et al., 1999). Voor toevoeging van een β-blokker aan de bestaande therapie wordt een risicoreductie in dezelfde orde van grootte gevonden (25-35%). Omdat de plaats van de angiotensine II-antagonisten nog niet vaststaat, is hiermee geen rekening gehouden bij de berekeningen.

De gevolgen die dit alles voor de prevalentieverdeling over de ernststadia en de wegingsfactoren heeft, zijn erg moeilijk te overzien. Enerzijds is het mogelijk dat de reductie in sterfte leidt tot een verschuiving richting hogere ernststadia, daar de ernstige klasse III- en IV-patiënten steeds langer in leven gehouden kunnen worden. Anderzijds duidt een reductie in ziekenhuisopnames op een verminderde ziekte-ernst en dus een verschuiving richting lagere ernststadia.

Samengevat: de verschuiving over de ernststadia zal twee richtingen op kunnen gaan. Tijdens de expert meeting werd een verschuiving over de ernststadia van enkele procentpunten aannemelijk geacht. Wij modelleren een verschuiving van maximaal 3 procentpunten richting de hogere ernststadia (hoge variant) tot een verschuiving van maximaal 3 procentpunten richting de lagere ernststadia (lage variant). Deze indirecte verschuivingen over de ernststadia zullen pas enkele jaren na de implementatie van deze ontwikkelingen zichtbaar worden. Wij verwachten dat er een vertraging van circa 5 jaar zal zijn en de effecten vanaf 2005-2010 zichtbaar zullen zijn.

De intensivering van de zorg heeft naar alle waarschijnlijkheid geen gevolgen voor de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia.

II. Nieuwe middelen die de neurohumorale activatie gunstig kunnen beïnvloeden

De komende jaren zullen er een aantal nieuwe middelen op de markt verschijnen die de neurohumorale activatie gunstig kunnen beïnvloeden, te weten vasopeptidase remmers, vasopressine antagonisten en endotheline antagonisten (zie *paragraaf 11.1.3*).

- Wie heeft er baat bij?

De nieuwe middelen zijn een aanvulling op de ACE-remmers (en angiotensine II- antagonisten en β-blokkers), die momenteel gebruikt worden om de neurohumorale activatie te beïnvloeden. Te verwachten is dat door de uitbreiding van het scala aan beschikbare middelen er meer patiënten behandeld kunnen worden en dat er bij een aantal patiënten met deze middelen een krachtiger remming kan worden bereikt dan met de oude middelen mogelijk was.

Het is waarschijnlijk dat in eerste instantie deze middelen gebruikt zullen gaan worden door klasse III- en IV-patiënten, daar bij deze patiënten de meeste winst te verwachten is en de klinische onderzoeken zich met name op deze groep patiënten zullen richten. Pas wanneer een klinisch effect bij een bepaalde patiëntengroep is aangetoond, zullen de middelen bij deze patiënten toegepast worden.

- Wat zijn de gevolgen?
Van de bovengenoemde middelen is de toepassing van de vasopeptidase remmers bij hartfalen-patiënten al op korte termijn (2000-2005) te verwachten. De vasopressine en endotheline antagonisten zullen naar alle waarschijnlijkheid op middellange termijn (2005-2010) beschikbaar komen.

Doordat meer patiënten behandeld kunnen worden en doordat de patiënten relatief krachtiger behandeld kunnen worden dan voorheen zal de progressie van de ziekte verder vertraagd worden, waardoor er op den duur een verschuiving over de ernststadia richting de minder ernstige klassen zal plaatsvinden. Aangenomen wordt dat tussen toepassing en effect een tijd zit van 5 jaar. Daar het in eerste instantie met name klasse III- en IV-patiënten zal betreffen, zal de verschuiving in eerste instantie alleen van de ernstige (klasse IV) naar de matige klasse (klasse III) plaatsvinden. Wanneer vervolgens ook blijkt dat de minder ernstig zieke hartfalen-patiënten baat hebben bij behandeling met deze middelen zal er een verdere verschuiving richting de minder ernstige klassen plaatsvinden. Tijdens de expert meeting werd een verschuiving van enkele procenten aannemelijk geacht. Deze verschuiving zal naar alle waarschijnlijkheid kleiner zijn dan die met de intensivering van de zorg te behalen valt. De ontwikkeling van nieuwe remmers van de neurohumorale activatie heeft geen gevolgen voor de wegingsfactoren van de ernststadia.

Wij modelleren tussen 2005 en 2010 een verschuiving over de ernststadia van ernstig naar matig van 0-2 procentpunten (0 procentpunten in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant). Vervolgens zal er tussen 2010 en 2015 een verdere verschuiving van 0-2 procentpunt plaatsvinden over deze ernststadia, alsmede een verschuiving van 0-2 procentpunten van het matige naar het lichte ernststadium van hartfalen. De wegingsfactoren blijven in deze periode gelijk.

III. Remming cytokines

In *paragraaf 11.1.3* worden een aantal middelen beschreven die het cytokine TNF-alpha remmen, te weten etanercept, pentoxyfilline en adenosine.

- Wie heeft er baat bij?
De cytokine remmer die als eerste op de markt zal verschijnen voor de behandeling van hartfalen is waarschijnlijk etanercept. Het middel wordt momenteel al gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn en voor de behandeling van reumatoïde artritis. Ook door hartfalen-patiënten wordt het middel goed verdragen.

- Wat zijn de gevolgen?
De boven beschreven cytokine remmers zullen waarschijnlijk op middellange termijn (2005-2010) beschikbaar komen voor patiënten met hartfalen. In eerste instantie zullen

zij slechts minimaal en enkel in experimentele setting toegepast gaan worden. Doordat er zo weinig patiënten voor behandeling in aanmerking komen, zullen de boven beschreven verbeteringen in symptomen en NYHA-klassificatie slechts marginaal zijn. De effecten op de verdeling over de ernststadia die deze middelen teweeg kunnen brengen zullen op bevolkingsniveau niet zichtbaar zijn. Toepassing van deze middelen zal geen effecten hebben op de wegingsfactoren.

IV. Groeifactoren

De in *paragraaf 11.1.3* genoemde groeifactoren zouden wellicht in de toekomst een plaats kunnen gaan innemen onder de positief inotrope middelen (zoals dobutamine) bij de korte-termijnbehandeling van hartfalen.

- Wie heeft er baat bij?

Hoewel de eerste resultaten veelbelovend lijken en er in een kleine groep hartfalen-patiënten door middel van toename van het linker ventrikel een verbeterde hartfunctie kon worden bereikt, moet men niet vergeten dat groeihormoon ook met name voor hartfalen-patiënten nadelige effecten kan hebben. Tot deze effecten behoren toename van het extracellulair volume en oedeemvorming. Daarnaast kan langdurige blootstelling aan groeihormoon leiden tot cardiomyopathie (Tritos & Mantzoros, 1998).

Het is nog erg onduidelijk wie in aanmerking komt voor een behandeling met groeifactoren. Momenteel worden onderzoeken gedaan om uit te zoeken of er bepaalde groepen patiënten zijn, waarbij op voorhand kan worden voorspeld of zij baat zullen hebben bij een behandeling met groeifactoren (Giustina et al., 1999).

- Wat zijn de gevolgen?

Wanneer deze middelen enkel als nieuwe positief inotrope middelen gebruikt zullen gaan worden, zullen zij evenals de middelen die momenteel op de markt zijn slechts ingezet worden bij de acute behandeling van hartfalen. Het zal dan hetzelfde type hartfalen-patiënten zijn die met deze middelen behandeld wordt als momenteel het geval is. Het is thans nog niet duidelijk in hoeverre de gezondheidstoestand van deze kleine groep patiënten met hartfalen met behulp van deze nieuwe middelen zal kunnen verbeteren. Naar verwachting zal dit niet leiden tot grote veranderingen. Bovendien zal deze lichte gezondheidswinst door de geringe grootte van de patiëntengroep niet kunnen leiden tot zichtbare veranderingen in gezondheidstoestand van de gehele groep hartfalen-patiënten. De baten vallen in het niet bij de algehele ernst van de ziekte.

Wanneer echter blijkt dat de groeifactoren daadwerkelijk de massa van het linker ventrikel van hartfalen-patiënten zal kunnen doen toenemen, zal de impact wellicht groter zijn. Mits de middelen langdurig verdragen worden, zou het kunnen dat de functie van het slecht werkende linker ventrikel door toename van de massa versterkt wordt en dus langer in staat blijft te functioneren. Dit zou dan kunnen leiden tot een vertraging van de ziekteprogressie en daardoor op den duur een indirecte verschuiving richting minder ernstige ernststadia.

Tijdens de brainstormsessie bleek dat de verwachtingen over de effecten van groeifactoren op de gezondheidstoestand niet erg hoog gespannen zijn. Derhalve gaan wij uit van een verschuiving met 0-1 procentpunten richting de lagere ernststadia (0 procent-

punt in de hoge variant, 0,5 procentpunt in de middenvariant en 1 procentpunt in de lage variant). Dit zal na enkele jaren optreden nadat de middelen beschikbaar zijn gekomen. Verwacht wordt dat bij het beschikbaar komen op middellange termijn (2005-2010) dit effect circa 5 jaar later zichtbaar wordt (2010-2015). Groeifactoren zullen geen invloed hebben op de wegingsfactoren.

V. Remming oxidatieve stress en verbetering energieverbruik

Zoals in *paragraaf 11.1.3* bleek wordt er van deze middelen niet veel verwacht. Eerdergenoemde onderzoeksresultaten samen met de lage verwachtingen van de experts heeft ertoe geleid dat wij niet uitgaan van veranderingen in de gezondheidstoestand van hartfalen-patiënten als gevolg van deze ontwikkelingen.

VI. Gentherapie

De gevolgen die gentherapie voor hartfalen zal kunnen hebben zijn op dit moment nog erg onduidelijk. Het is nog maar de vraag of gentherapie de behandeling van hartfalen sterk zal veranderen. Het zal de rest zeker niet overbodig maken. Het is momenteel nog erg moeilijk in te schatten of en wanneer gentherapie iets zal gaan betekenen voor de gezondheidstoestand van patiënten met hartfalen. Het zal in ieder geval niet binnen de komende 20 jaar zijn dat toepassing van gentherapie iets zal veranderen aan de in deze paragraaf beschreven gezondheidsparameters. De mogelijke kwantitatieve gevolgen van gentherapie vallen dus buiten het bestek van deze paragraaf.

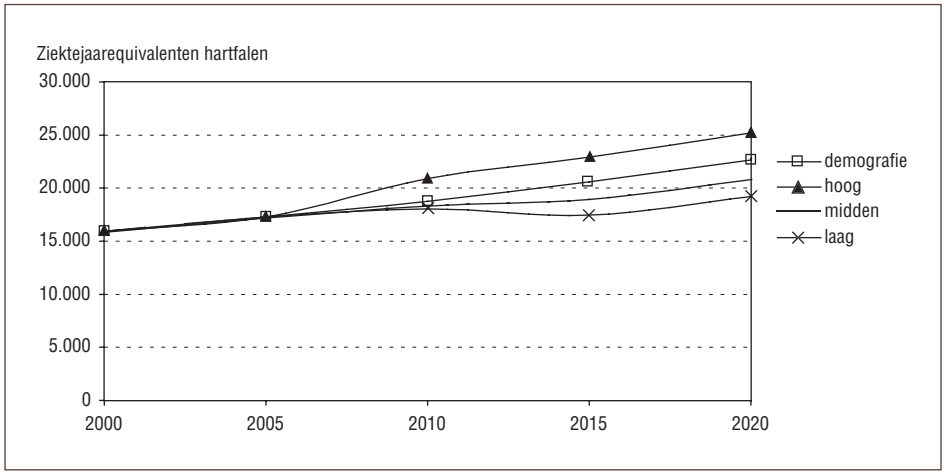
VII. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand in beeld te brengen worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe middelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 11.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen.

Tabel 11.4 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de wegingsfactoren uit *tabel 11.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 11.1*.

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal het aantal ziektejaarequivalenten van hartfalen stijgen met 42%. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van hartfalen zal een deel van deze toename kunnen worden gecompenseerd. In de meest gunstige schatting (de lage variant) bedraagt de toename nog 21% in



Figuur 11.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor hartfalen naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

2020 ten opzichte van 2000. In de middenvariant is sprake van een stijging van 31%. In de hoge variant daarentegen is de stijging van het aantal ziektejaarequivalenten met 58% hoger dan in de demografische variant. Dit wordt veroorzaakt door de intensivering van de zorg, die het gevolg is van een reductie in de sterfte, waardoor meer patiënten in het ernstigste stadium vallen. Dit alles houdt in dat in geen van de varianten de effecten van de demografische ontwikkeling geheel kunnen worden gecompenseerd. Deze vertraging in de groei van de ziektelast wordt voornamelijk veroorzaakt door de toepassing van nieuwe middelen die de neurohumorale activatie remmen voor de behandeling van hartfalen.

Tabel 11.4: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor hartfalen naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	16.000 (11.800-20.100)	16.000 (11.800-20.100)	16.000 (11.800-20.100)	16.000 (11.800-20.100)
2005	17.300 (12.800-21.700)	17.300 (12.800-21.700)	17.300 (12.800-21.700)	17.300 (12.800-21.700)
2010	18.800 (13.900-23.600)	21.000 (15.900-25.800)	18.500 (13.400-23.400)	18.100 (12.900-23.200)
2015	20.600 (15.200-25.900)	22.900 (17.400-28.300)	19.100 (13.600-24.400)	17.500 (12.000-22.900)
2020	22.700 (16.800-28.500)	25.300 (19.200-31.100)	21.000 (15.000-26.800)	19.300 (13.200-25.200)

11.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 11.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg). Hierbij gaat het met name om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe (los van de invloed van de demografische ontwikkeling). Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren (zoals nieuwe operatietechnieken). Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De kosten van zorg voor patiënten met hartfalen zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 634 miljoen gulden. Dit komt overeen met 1,1% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 11.5*.
Uit *tabel 11.5* volgt dat het aandeel in de kosten van zorg voor vrouwen aanzienlijk hoger is dan voor mannen. Dit is niet toe te schrijven aan hogere prevalentiecijfers bij vrouwen in vergelijking tot mannen, maar aan het feit dat het gedeeltelijk alleenstaande oudere vrouwen betreft, die vaker zijn aangewezen op een verzorgings- of verpleeghuis. De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Tabel 11.5: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met hartfalen in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	3,8	2,3	6,1
- verpleegdagen	112,7	120,9	233,6
- dagbehandeling	0,4	0,3	0,7
- polikliniek	17,0	27,7	44,7
Categorale ziekenhuizen	0,2	0,1	0,3
Huisartsenzorg	6,3	10,7	17,0
Paramedische zorg	-	0,2	0,2
Kruiswerk[a]	5,8	6,3	12,1
Extramurale farmaceutische hulp	27,5	34,4	61,9
Verzorgingshuizen[b]	23,6	57,3	80,9
Verpleeghuizen	58,0	118,8	176,8
Totaal	255,3	379,0	634,3

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

Extramurale farmaceutische zorg

I. Intensivering van de zorg

Door de intensivering van de zorg van de patiënten met hartfalen zal het volume aan ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, β-blokkers en spironolacton belangrijk gaan toenemen. Voorlopig zullen de angiotensine II-antagonisten alleen gegeven worden aan patiënten die ACE-remmers niet verdragen (5-20% substitutie van ACE-remmers door angiotensine II-antagonisten). Het volume zal wel sterk toenemen wanneer mocht blijken dat deze middelen een toegevoegde waarde hebben ten opzichte van de ACE-remmmers. Per saldo zal er een sterke toename in het volume aan ACE-remmmers plaatsvinden. De kosten van extramurale farmaceutische hulp zullen belangrijk toenemen indien alle personen die volgens bovenstaande berekening voor behandeling met deze middelen in aanmerking komen, deze daadwerkelijk gaan gebruiken.

II. Nieuwe middelen met een gunstige effect op neurohumorale activatie

Op middellange termijn zullen er nog meer middelen uit deze groep op de markt gaan verschijnen. Ook deze middelen zullen toegevoegd gaan worden aan de bestaande therapie of deze gedeeltelijk vervangen. Er zal dus een verdere stijging van het volume en de hiermee gepaard gaande kosten van de extramurale farmaceutische zorg optreden.

III. Remming cytokines

Een behandeling met etanercept is erg kostbaar (zie *hoofdstuk 15 van deel A*). Het is daarom ook niet te verwachten dat dit middel bij patiënten met hartfalen grootschalig zal worden toegepast. Waarschijnlijk zullen alleen zeer ernstige patiënten, die bijvoorbeeld op de wachtlijst staan voor een harttransplantatie, een behandeling krijgen.
Als gevolg van deze zeer selecte toepassing zal het volume aan deze middelen door patiënten met hartfalen nauwelijks toenemen. Doordat de middelen zo duur zijn is er misschien wel een toename in de kosten waarneembaar. Deze kosten zullen echter veroorzaakt worden door een stijgend volume aan intramurale geneesmiddelen en dus geen gevolgen hebben voor de extramurale farmaceutische zorg.

IV. Groeifactoren en
V. Remming oxidatieve stress en verbetering energieverbruik

De verwachtingen voor wat betreft de toepassing van deze middelen bij patiënten met hartfalen zijn niet erg hooggespannen. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat deze ontwikkelingen zullen leiden tot aanzienlijke veranderingen in het volume en de kosten van de extramurale farmaceutische zorg.

Andere zorgsectoren

I. Intensivering van de zorg

Als gevolg van de intensivering van de zorg zal het geneesmiddelengebruik van de hartfalen-patiënten steeds ingewikkelder worden. De patiënten dienen hierbij ondersteund te worden. Dit zal kunnen leiden tot een toename in het aantal huisartsconsulten. Ook de apotheker kan hierin wellicht een belangrijke rol gaan vervullen als geneesmiddelendes-

kundige en medicatiebegeleider. Daarnaast zal er de ontwikkeling van gespecialiseerde hartfalen-poliklinieken plaats gaan vinden, die specialistische zorg verlenen en nauwe contacten onderhouden met huisarts en specialist (Jaarsma et al., 2000).

Anderzijds is er als gevolg van deze ontwikkeling een daling in het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen te verwachten. In de literatuur wordt een reductie van het aantal ziekenhuisopnames tot 35% beschreven (zie hiervoor). Indien er een verschuiving optreedt naar lichtere ernstklassen zal dat ook een vermindering van de overige intramurale zorg met zich brengen (verzorgingshuis en verpleeghuis).

II. Nieuwe middelen met een gunstig effect op neurohumorale activatie

Als gevolg van deze ontwikkeling zal het scala aan door hartfalen-patiënten gebruikte geneesmiddelen nog verder toenemen, hetgeen leidt tot een nog grotere complexiteit en een verder groeiende behoefte aan ondersteuning. Opnieuw zal het aantal huisartsconsulten toenemen en ook de rol van de apotheker verzwaard worden.

Daarnaast zal het aantal hartfalen-gerelateerde ziekenhuisopnames per patiënt verder afnemen. Hier geldt eveneens dat de behoefte aan verzorgingshuis- en verpleeghuiszorg zou kunnen afnemen, zij het in mindere mate dan bij de onder I beschreven ontwikkeling (de verschuivingen richting lichtere ernstklassen is minder groot dan bij I).

III. Remming cytokines

Deze nieuwe middelen zullen vanwege de hoge kosten slechts zeer beperkt toegepast gaan worden. De behandeling van de hartfalen-patiënten die hiervoor in aanmerking komen zal plaats gaan vinden in het ziekenhuis.

IV. Groeifactoren en
V. Remming oxidatieve stress en verbetering energieverbruik

Evenals bij de gevolgen voor de farmaceutische zorg zullen de gevolgen van deze ontwikkelingen voor de overige zorgsectoren minimaal zijn.

Geconcludeerd kan worden dat hartfalen-patiënten in de toekomst steeds intensiever met geneesmiddelen behandeld gaan worden. Dit zal niet altijd met nieuwe middelen gebeuren, maar voor een groot gedeelte ook met middelen die reeds langere tijd (voor andere aandoeningen) op de markt zijn. De toename in volume aan farmaceutische zorg per patiënt zal leiden tot een toename aan kosten in deze zorgsector. De intensivering van de farmaceutische zorg vereist een meer intensieve begeleiding van de individuele patiënt. Er zal geïnvesteerd moeten worden in zorgverleners die patiënten met hun therapie kunnen begeleiden. Op den duur zullen deze investeringen zich lonen, waardoor de trend van een toenemend aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen kan worden omgebogen. Mogelijk zal het aantal ziekenhuisopnamen hierdoor uiteindelijk kunnen dalen.

Literatuur

Anand I, Chandrashekhan Y, De Giuli, et al. Acute and chronic effects of propionyl-L-carnitine on the hemodynamics, exercise capacity, and hormones in patients with congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 291-299.

Andersson F, Cline C, Ryden-Bergsten T, Erhardt L. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and heart failure. The consequences of underprescribing. Pharmacoeconomics 1999; 15: 535-550.

Barry WH. Molecular inotropy: a future approach to the treatment of heart failure? Circulation 1999; 100: 2303-2304.

Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1163-1173.

Burnett JC, Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. J Hypertens Suppl 1999; 17: S37-43.

Cleland JG, McGowan J, Clark A, et al. The evidence for beta-blockers in heart failure. BMJ 1999; 318: 824-825.

Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 83 (2A): 1A-38A.

Gilst WH van, Kingma JH, Kragten JA, Nieuwenhuizen R van, Remme WJ. Hartfalen anno 1996. Cardiologie 1996; 3: 20-25.

Giustina A, Volterrani M, Manelli F, et al. Endocrine predictors of acute hemodynamic effects of growth hormone in congestive heart failure. Am Heart J 1999; 137: 1035-1043.

Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. Lancet 1998; 352 Suppl 1: SI 34-38.

Hampton JR, Veldhuisen DJ van, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective randomised study of ibopamine on mortality and efficacy (PRIME II) investigators. Lancet 1997; 349: 971-977.

Hoes AW, Mosterd A. Hartfalen. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997; I: De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 437-450.

Investigators. Study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure [see comments]. Eur Heart J 1999; 20: 70-76.

Jaarsma T, Cleuren G, Hogeling J, et al. De polikliniek hartfalen in Nederland: waar zijn we, waar gaan we naartoe? Hart Bulletin 2000; 31: 33-38.

Johnson MR, Gheorghiade M. Growth hormone therapy in patients with advanced heart failure: need for further research. Am Heart J 1999; 137: 989-991.

Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. Circulation 1999; 100: 999-1008.

Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC de, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. Eur Heart J 1999; 20: 447-455.

NETWORK. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. Eur Heart J 1998; 19: 481-489.

Niebauer J, Coats AJS. Treating chronic heart failure: time to take stock. Lancet 1997; 349: 966-967.

Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure. Lancet 1999; 353: 1838-1842.

Olivetti G, Abbi R, Quani F, et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997; 336: 1131-1141.

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100: 2312-2318.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-1587.

Reitsma JB, Dalstra JA, Bonsel GJ, et al. Cardiovascular disease in the Netherlands, 1975 to 1995: decline in mortality, but increasing numbers of patients with chronic conditions. Heart 1999; 82: 2-56.

Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapratilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. Lancet 2000; 356: 615-620.

Schrier RW, Martin PY. Recent advances in the understanding of water metabolism in heart failure. Adv Exp Med Biol 1998; 449: 415-426.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.

Squire IB, Barnett DB. The rational use of beta-adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 1-9.

Szabó BM, Graeff PA de. β-Blokkers bij hartfalen. Geneesmiddelenbulletin 2000; 34: 65-70.

Tritos NA, Mantzoros CS. Recombinant human growth hormone: old and novel uses. Am J Med 1998; 105: 44-57.

Veldhuisen DJ van. Veranderde inzichten en doelstellingen bij de behandeling van chronisch hartfalen. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1507-1511.

Veldhuisen DJ van, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. Eur Heart J 1999; 20: 666-672.

Walma EP, Bakx HCA, Besselink RAM, et al. NHG-Standaard Hartfalen. Huisarts Wet 1995; 38: 471-487.

Westerhof PW, Graeff PA de. Consensus hartfalen. 1. Algemene aspecten. Hart Bull 1994; 25: 265-271.

12 BEROERTE

Samenvatting

Een beroerte ofwel een cerebrovasculaire aandoening is een uiting van een algemeen vaatlijden in de hersenen en betreft een herseninfarct (80%) of een hersenbloeding (20%). Dit hoofdstuk beperkt zich tot de bespreking van geneesmiddelen bij een herseninfarct. Een herseninfarct is een afsluiting van een bloedvat in de hersenen dat door atherosclerose van de bloedvaten zelf veroorzaakt kan worden (40%) of door een embolus van elders (45%). De verschijnselen van een herseninfarct hangen af van de grootte en de functie van het gebied dat is aangedaan. Het onderscheid tussen een herseninfarct en een hersenbloeding is alleen mogelijk via een CT-scan.

De behandelingsmogelijkheden van herseninfarcten bestaan uit het voorkómen van een infarct (primaire preventie), het voorkómen van een nieuw herseninfarct nadat een patiënt een klein infarct of een TIA (transient ischemic attack) heeft doorgemaakt (secundaire preventie) en de acute behandeling van een herseninfarct.
Zowel voor primaire en secundaire preventie als voor de acute behandeling worden geneesmiddelen ingezet. Hoge bloeddruk is na leeftijd de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een beroerte. Voor de behandeling van hoge bloeddruk zijn de volgende geneesmiddelengroepen beschikbaar: diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, angiotensine converting enzyme (ACE)-remmers en, in mindere mate, angiotensine II-antagonisten en α1-receptor antagonisten. Er zijn recent ook aanwijzingen gekomen dat een sterk verhoogd cholesterolniveau een risicofactor is voor beroerte. Voor de behandeling hiervan worden met name statines ingezet. Bovendien zijn er aanwijzingen dat primaire preventie met een lage doses aspirine bij patiënten met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten ook het risico op een ischemisch herseninfarct verkleint.

Secundaire preventie is erop gericht een tweede herseninfarct bij die patiënten, die een klein herseninfarct of een TIA hebben doorgemaakt, te voorkómen. Het principe van behandeling is dat het ontstaan van een nieuw bloedstolsel en/of embolie wordt voorkomen. Dit kan door het geven van plaatjesaggregatieremmers (trombocytenaggregatieremmers), orale anti-stollingsmiddelen (thrombolytica: cumarinederivaten) of het chirurgisch elimineren van de emboliebron.

Bij de acute behandeling van beroerte wordt op dit moment voornamelijk acetylsalicylzuur (aspirine) toegepast, maar het gunstige effect op de overleving en de blijvende handicaps is niet erg groot. Van belang is dat toediening zo snel mogelijk na het optreden van het herseninfarct plaats vindt, bij voorkeur binnen drie uur. Voor patiënten die overgevoelig zijn voor aspirine is er het duurdere clopidogrel.

Voor de toekomst zijn vooral nieuwe middelen voor de acute behandeling van het herseninfarct van belang. Voor de komende 10 jaar gaat het om nieuwe anti-stollingsmiddelen (thrombolytica). De resultaten van onderzoek met twee voor behandeling van beroerte nieuwe anti-stollingsmiddelen, streptokinase en Tissue Plasminogen Activator (t-PA), vallen tot op heden tegen. Voor de lange termijn (10-20 jaar) is de hoop gevestigd op de ontwikkeling van neuroprotectiva, stoffen die er voor kunnen zorgen dat een hersengebied dat te weinig van bloed wordt voorzien, een dergelijke periode langer kan doorstaan. Ook de resultaten van de tot op heden bij mensen geteste neuroprotectiva waren teleurstellend. Vanuit deze hoek zijn voorlopig geen grote doorbraken te verwachten.

De belangrijkste ontwikkeling is die van de gespecialiseerde, multidisciplinaire ‘stroke units’ in ziekenhuizen voor de acute behandeling van het herseninfarct.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de toekomstige farmacotherapie op de gezondheidstoestand van patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt, zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal beroertepatiënten per 1-1-2000 is geraamd op 105.700. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 40% lichte blijvende beperkingen, 30% matige blijvende beperkingen en 30% ernstige blijvende beperkingen. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een weegfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op 64.400. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor beroerte-patiënten in 2020 zijn opgelopen tot 91.600 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de verschillende nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over de ernststadia en de wegingsfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Hierdoor loopt

de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 73.900 tot 91.600 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). De nieuwe geneesmiddelen kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling hoogstens gedeeltelijk compenseren. Dit effect wordt hoofdzakelijk bereikt door de acute medicamenteuze behandeling van beroerte met thrombolytica (binnen 3 uur).

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht. De belangrijkste motor voor de veranderingen in de zorg voor beroerte-patiënten is de instelling van stroke units. Wanneer patiënten zeer spoedig (bij voorkeur binnen drie uur na het herseninfarct) de behandeling starten in een dergelijk centrum, zal de kans op overleving toenemen en de kans op (blijvende) beperkingen afnemen. De gezondheidstoestand van beroerte-patiënten zal er dus op vooruit gaan, waarbij het volume aan ziekenhuiszorg zal toenemen. Mogelijk neemt ook de behoefte aan verpleeghuiszorg toe (enerzijds betere overleving waardoor het aantal patiënten toeneemt, anderzijds minder ernstige handicaps).

12.1 Farmacotherapie bij beroerte: huidige situatie en toekomstverwachtingen

A.J.A. Elferink

12.1.1 Inleiding

Cerebrovasculaire aandoeningen (CVA) ofwel beroertes zijn een van de meest frequent voorkomende doodsoorzaken en geven bovendien aanleiding tot een aanzienlijke morbiditeit. Cerebrovasculaire aandoeningen en de late gevolgen daarvan zijn de meest frequente redenen voor opname in een somatisch verpleeghuis en voor dagbehandeling (CBS, 1998). Een cerebrovasculaire aandoening is een uiting van een algemeen vaatlijden in de hersenen. In ongeveer 80% van de gevallen betreft het cerebrovasculaire accident een herseninfarct, dat is een afsluiting van een bloedvat in de hersenen. In 20% van de gevallen gaat het om een bloeding, hetzij om een intracraniële bloeding (13%) waarin de bloeding in de hersenen optreedt, hetzij om een zogenaamde subarachnoïdale bloeding waarin het bloed zich tussen de hersenen en de hersenvliezen ophoopt. De incidentie van cerebrovasculaire aandoeningen vertoont sinds de jaren zestig een dalende trend. Dit wordt in verband gebracht met de dalende incidentie van hypertensie, één van de belangrijkste risicofactoren voor zowel een herseninfarct als een hersenbloeding.

De behandeling van intracraniële hersenbloedingen is indien mogelijk, primair neurochirurgisch. Indien een verhoogde bloedingsneiging een rol bij de bloeding speelt, kunnen stollingsfactoren en vitamine K een uitbreiding van de bloeding voorkomen. Ook de behandeling van een subarachnoïdale bloeding en de complicaties daarvan is primair neurochirurgisch. Er zijn relatief weinig geneesmiddelen onderzocht om de gevolgen van een bloeding/subarachnoïdale bloeding te beperken met wisselend succes. Om deze redenen beperkt dit rapport zich tot middelen te gebruiken bij herseninfarcten.

Inzicht in de pathofysiologie van een herseninfarct vormt de basis voor het ontwikkelen van een rationele therapie. De voornaamste oorzaak van een vaatvernauwing is artherosclerosis. Op dergelijke artherosclerotische onregelmatigheden in de bloedvaten vormt zich makkelijk een bloedstolsel (thrombus), waardoor een gedeeltelijke afsluiting

volledig kan worden. Daarnaast kan een bloedstolsel afbrokkelen, verder versleept worden en een kleiner bloedvat verderop afsluiten (embolie). Veertig procent van alle herseninfarcten wordt veroorzaakt door artherosclerosis in de bloedvaten van de hersenen zelf. In 45% van de herseninfarcten wordt de vaatafsluiting in de hersenen veroorzaakt door embolus (prop) vanuit elders. De belangrijkste emboliebronnen zijn atheromateuse plaques in de hals- en nekslagaders, atriumfibrillatie, hartklepaandoeningen, een recent hartinfarct en een aneurysma van het hart.

Bij een arteriële vaatafsluiting is de bloedtoevoer naar de hersenen bedreigd. Normaal ontvangt het hersenweefsel 50-60 ml bloed per minuut per 100 gram hersenweefsel. Een bloedtoevoer van minder dan 10 ml resulteert in celdood. Een bloedtoevoer van 15-30 ml/min/per 100 mg hersenweefsel is onvoldoende voor de zenuwcellen om goed te kunnen functioneren, maar voldoende om net niet ten gronde te gaan. Dit gebeurt eventueel alsnog als de onvolledige bloedtoevoer enkele uren (4-8 uur) aanhoudt.

De grootte van het hersengebied dat uiteindelijk zal afsterven is afhankelijk van de plaats in de vaatboom waar de afsluiting plaatsvindt, de volledigheid van de vaatafsluiting, de duur van de afsluiting, de mate waarin het hersengebied nog van bloed kan worden voorzien vanuit andere stroomgebieden en de snelheid waarin de bloedtoevoer zich weer kan herstellen. Doorgaans zal het centrum van het bedreigde hersengebied in het geheel geen bloed meer ontvangen en afsterven. De zenuwcellen in het omliggende gebied zullen niet functioneren maar voorlopig ook niet ten gronde gaan. Dit gebied wordt de ischemische penumbra genoemd. Een van de therapeutische mogelijkheden waarnaar al jaren onderzoek wordt gedaan, is erop gericht om dit gebied te laten overleven (Sliver et al., 1996).

De verschijnselen van een plotselinge vaatafsluiting hangen af van de grootte en functie van het gebied dat is aangedaan. Het meest dramatisch is een plotselinge en permanente afsluiting van de linker of rechter binnenste halsslagader voordat deze zich heeft vertakt om de afzonderlijke hersengebieden van bloed te voorzien.

Een afsluiting van de binnenste linker halsslagader resulteert in een rechtszijdige verlamming van het gelaat, arm en been, rechtszijdige gevoelstoornissen en een rechtszijdig gezichtsveldverlies. Omdat bij de meeste mensen het spraakcentrum zich in de linker hersenhelft bevindt is er dan meestal ook sprake van een ernstig gestoorde taalfunctie zich uitend in een onsamenhangende spraak en/of het niet begrijpen van het gesprokene. Een afsluiting van de rechter binnenste halsslagader resulteert in een linkszijdige uitval van de motoriek, gevoel en gezichtsvelden. Vaak wordt hierbij een stoornis in de ruimtelijke oriëntatie gezien.

Tegenover dit dramatische ziektebeeld staat een zogenaamde transient ischemic attack (TIA) wat staat voor korte, voorbijgaande, uitvalsverschijnselen. In principe is het enige verschil tussen een TIA en een herseninfarct dat de klachten en verschijnselen binnen 24 uur zijn verdwenen. In 75% procent van de TIA's duren de klachten en verschijnselen korter dan een uur. Het weer verdwijnen van de verschijnselen hoeft niet te betekenen dat er geen blijvende schade is opgetreden. Vaak kan toch een klein infarct aangetoond worden of blijken er toch subtiele afwijkingen te zijn die door een patiënt niet worden opgemerkt.

Patiënten die een klein herseninfarct of een TIA hebben doorgemaakt, hebben een sterk verhoogd risico op een groot invaliderend herseninfarct in de toekomst. Eén op de

drie TIA-patiënten wordt getroffen door een invaliderend herseninfarct binnen vijf jaar. Onderzoek naar de oorzaak van de TIA of klein herseninfarct bij een patiënt die een TIA heeft doorgemaakt en de daarop gerichte behandeling kan dit risico verkleinen.

12.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De behandelingsmogelijkheden van herseninfarcten bestaan uit het voorkómen van herseninfarcten (primaire preventie), het voorkómen van een nieuw herseninfarct nadat een patiënt een klein infarct of een TIA heeft doorgemaakt (secundaire preventie) en de acute behandeling van een herseninfarct.

Primaire preventie

De belangrijkste risicofactoren voor het optreden van een herseninfarct zijn verhoogde bloeddruk, leeftijd, overgewicht, suikerziekte en glucose-intolerantie, hyperlipidemie, atriumfibrilleren, het doorgemaakt hebben van een TIA of CVA, aanwezigheid van ernstige vernauwing in de arteria carotis interna (binnenste halsslagader) en aanwezigheid van een hartziekte. Daarnaast speelt een aantal leefstijlfactoren een belangrijke rol, zoals roken en alcoholconsumptie (Bots et al., 1997).

Hoge bloeddruk is na leeftijd de sterkste risicofactor voor een beroerte en leent zich goed voor medicamenteuze interventie. De grootte van het risico is gerelateerd aan de mate van hoge bloeddruk. Dit geldt zowel voor een verhoogde diastolische als een verhoogde systolische bloeddruk. Een geïsoleerde verhoogde systolische bloeddruk is overigens wel een betere predictor voor beroerte. Mensen met een hoge bloeddruk (> 160/90 mmHg) hebben een 3 tot 5 maal hoger risico om een herseninfarct te krijgen dan mensen met een normale bloeddruk van dezelfde leeftijd (Sacco, 1994). Verlaging van een verhoogde diastolische bloeddruk met 5-6 mmHg leidt tot 42% reductie van het relatieve risico op een beroerte. De incidentie van een beroerte daalde van 2,63% in de controlegroep naar 1,56% in de behandelde groep (Collins et al., 1990).

Voor de behandeling van hypertensie zijn de volgende geneesmiddelengroepen beschikbaar: diuretica, β-blokkers, calciumantagonisten, angiotensine converting enzyme (ACE)-remmers en, in mindere mate, angiotensine II-antagonisten en α1-receptor antagonisten (zie ook *hoofdstuk 10 van deel A* onder primaire preventie).

Een verhoogd cholesterol is geen risicofactor voor een herseninfarct in het algemeen. Alleen hypercholesterolemie op jonge leeftijd (<45 jaar) gaat gepaard met een gering verhoogd risico (Prospective Studies Collaboration, 1995). De suggestie, dat een verlaging van het totaalcholesterolniveau en high density lipoproteïnecholesterol beschermend werkt tegen een herseninfarct, dient nog bevestigd te worden (Hebert et al., 1997; Blauw et al., 1998; Fey, 1998). Recentelijk werd echter in een Nederlandse studie gevonden dat een sterk verhoogd cholesterol wel een onafhankelijke risicofactor is voor een ischemisch herseninfarct (Zoltán, 2000). Indien dit wordt bevestigd is een daling van de incidentie van een herseninfarct te verwachten door behandeling met cholesterolverlagende middelen bij patiënten met een verhoogd cholesterol.

Met betrekking tot de primaire preventie is het mogelijk op basis van het aantal risicofactoren dat een individuele patiënt heeft tot een risicoschatting te komen waarop de optimale behandeling voor deze individuele patiënt kan worden ingesteld. Er zijn aanwijzingen dat primaire preventie met een lage dosis aspirine bij patiënten met een sterk verhoogd risico op hart/vaatziekten ook het risico op een ischemisch herseninfarct verkleint. In hoeverre het zinvol is om patiënten met een dergelijk hoog risico op te sporen en te behandelen dient nog te worden uitgezocht (Meade & Brennan, 2000).

Secundaire preventie

Secundaire preventie is erop gericht een tweede herseninfarct bij die patiënten, die een klein herseninfarct of een TIA hebben doorgemaakt, te voorkómen. Het principe van behandeling is dat het ontstaan van een nieuw bloedstolsel en/of embolie wordt voorkomen. Dit kan door het geven van plaatjesaggregatieremmers (trombocyten-aggregatieremmers), orale anti-stolling of het chirurgisch elimineren van de emboliebron.

- Plaatjesaggregatieremmers (trombocytenaggregatieremmers)
Bloedplaatjes hechten zich op een beschadigde plek in de vaatwand, waarna de stolselvorming plaatsvindt door activering en samenklontering van bloedplaatjes en activering van de stollingfactoren in het bloed. Deze vorming van een thrombus op de vaatwand kan door het remmen van de plaatjesaggregatie verhinderd worden. De geneesmiddelen die in deze categorie worden toegepast bij de secundaire preventie van beroerte zijn acetylsalicylzuur (aspirine), carbasalaatcalcium (een calciumzout van acetylsalicylzuur), clopidogrel en dipyridamol (ook in combinatie met acetylsalicylzuur). De keerzijde van de behandeling met een plaatjesaggregatieremmer is dat een eenmaal opgetreden bloeding minder snel tot staan kan worden gebracht.

De bekendste plaatsjesaggregatieremmer is acetylsalicylzuur. In een meta-analyse (Algra & Van Gijn, 1996) van studies waarin patiënten met een niet-invaliderend herseninfarct of een TIA zonder atrium-fibrilleren acetylsalicylzuur of placebo kregen, daalde het jaarlijks risico op een volgende vasculaire gebeurtenis, waaronder een herseninfarct, van ongeveer 8,1% naar 7,04%. Dit komt overeen met een reductie van het relatieve risico van 13%. De dosering van acetylsalicylzuur over de studies varieerde sterk. Het therapeutische effect neemt niet toe bij hogere doseringen terwijl de incidentie van bloedingcomplicaties wel toeneemt. Om die reden wordt nu een lage dosering (30-100 mg per dag) aanbevolen (Tijssen, 1998).

De plaatjesaggregatieremmer clopidogrel is een relatief nieuw middel met een effect op de bloedplaatjes, dat recent is geregistreerd. De werkzaamheid is vergelijkbaar met die van acetylsalicylzuur (CPMP, 1999).

In een recente studie is het effect van de plaatjesaggregatieremmer dipyridamol (400 mg per dag), acetylsalicylzuur (50 mg per dag) en de combinatie dipyridamol-acetylsalicylzuur op het voorkomen van een tweede herseninfarct onderzocht (ESPS 2 Group, 1997). De incidentie van een tweede herseninfarct daalde van 15,1% onder placebo naar 12,5% onder acetylsalicylzuur, 12,8% onder dipyridamol en 9,5% onder de combinatietherapie. Dit additieve effect van de combinatietherapie gaat wel ten koste van meer bloedingen.

- Anti-stollingsmiddelen (thrombolytica)

De anti-stollingsmiddelen (orale anticoagulantia) die kunnen worden toegepast voor secundaire preventie van beroerte zijn de cumarinederivaten (acenocoumarol en fenprocoumon). Cumarinederivaten verhinderen de vorming van stollingsfactoren in de lever, waardoor de stolbaarheid van het bloed fors af kan nemen. Dit is echter een tweesnijdend zwaard, daar de bloedingsneiging hierdoor sterk kan toenemen waardoor een bloeding, wanneer deze eenmaal is ontstaan, moeilijk tot staan is te brengen. Daarentegen is de mate van ontstolling vrij nauwkeurig in te stellen, alhoewel dit een permanente controle bij de trombosedienst vereist. Als streefwaarde wordt een INR (International Normalized Ratio) van 3,0 aanbevolen, dat wil zeggen, dat onder die omstandigheden, de tijd die het bloed nodig heeft om te stollen drie keer zo lang is als normaal.

Anti-stolling is niet de eerste keus bij patiënten die een niet-invaliderend herseninfarct en/of TIA hebben doorgemaakt. Tot nu toe zijn er geen vergelijkende studies verricht waarin het effect van acetylsalicylzuur versus dat van orale anticoagulantia op het voorkomen van een tweede herseninfarct is bestudeerd. Vooralsnog wordt er van uitgegaan dat het effect van acetylsalicylzuur niet onder doet voor dat van de orale anticoagulantia en dat aspirine veiliger is (Tijssen, 1998).

Bij patiënten met atrium-fibrilleren die een TIA of een niet-invaliderende beroerte hebben doorgemaakt, heeft orale anti-stolling wel de voorkeur boven acetylsalicylzuur. Vergelijkende studies laten een grote reductie van het risico op een tweede herseninfarct zien als deze patiënten worden behandeld met orale antistolling in plaats van met acetylsalicylzuur (Barnett et al., 1995; Tijssen, 1998). In vergelijkende studies waarin orale anticoagulantia bij patiënten met atrium-fibrilleren, die een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt, werden vergeleken versus placebo, verminderde het twee-jaars risico op een nieuwe herseninfarct van 9,5% naar 3,6%. In vergelijkende studies waarin orale anticoagulantia bij patiënten met atrium-fibrilleren die een TIA of herseninfarct hadden doorgemaakt werd vergeleken met acetylsalicylzuur, verminderde het twee-jaars risico op een nieuwe herseninfarct van 9,9% onder acetylsalicylzuur naar 5,6% onder orale anticoagulantia.

Overigens wordt bij elke potentiële emboliebron van cardiale oorsprong geadviseerd om anti-stolling toe te passen, al dan niet tijdelijk.

- Carotis desobstructie

Naast het toedienen van geneesmiddelen bestaat er ook een preventieve chirurgische behandelingsoptie. De operatieve verwijdering van de vernauwing in de halsslagader (carotis endarterio-ectomie) is geïndiceerd bij symptomatische patiënten met een afsluiting van de halsslagader van meer dan 70%. In deze gevallen is het risico van een herseninfarct 20% binnen twee jaar, terwijl het risico van ernstige complicaties van de operatie ongeveer 8% is. Het risico van een herseninfarct na een ongecompliceerde operatie is ongeveer 9% (Barnett et al., 1995). Bij patiënten die in aanmerking komen voor carotis endarterio-ectomie (8% van de TIA/herseninfarcten) vermindert het jaarlijks risico op een nieuw herseninfarct van 12,0% naar 4,0%. In alle andere gevallen (asymptomatische patiënten en symptomatische patiënten met een afsluiting <70%) wegen de risico's van de operatie vooralsnog niet op tegen het risico van een herseninfarct.

Met betrekking tot secundaire preventie met plaatjesaggregatieremmers, anti-stollingsmiddelen en carotis desobstructie kan gesteld worden dat een en ander wel is uitgekristalliseerd. De orde van grootte van de effecten van deze interventies is min of meer bekend en het valt niet te verwachten dat op basis van deze interventies in de toekomst de winstmarges nog drastisch veranderen.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij TIA/beroerte

In *tabel 12.1* zijn de tot medio 2000 ingeschreven geneesmiddelen voor de indicatie secundaire preventie van TIA/beroerte vermeld.

Tabel 12.1: Geneesmiddelen bij secundaire preventie van TIA/beroerte met jaar van registratie (Bron: DAT-HUG, ACBG).

Plaatjesaggregatieremmers	Jaar	Anti-stollingsmiddelen	Jaar
acetylsalicylzuur	1991	acenocoumarol	1963[a]
carbasalaatcalcium	1991	fenprocoumon	1965
clopidogrel	1998		
dipyridamol	1998		
dipyridamol-acetylsalicylzuur	1998		

a) sedert 1955 in de handel.

Acute behandeling

Er is veel onderzoek gaande naar de medicamenteuze behandeling van patiënten met een acute beroerte. Mogelijk kan door een vroegtijdig medicamenteus ingrijpen de overleving en de mate van functioneren verbeterd worden. Het onderzoek richt zich met name op de thrombolytica en neuroprotectiva (zie onder toekomstverwachtingen). Dit onderzoek heeft tot op heden echter nog niet geleid tot registratie van nieuwe middelen. Ook worden thrombolytica nog niet standaard in de acute behandeling toegepast. Alleen de plaatjesaggregatieremmer acetylsalicylzuur (asprine) kan in dit verband worden genoemd.

In twee zeer grote trials is het effect van aspirine op het herstel van een acuut herseninfarct onderzocht (ISTCG, 1997; CAST, 1997). In de eerste studie ontvingen patiënten binnen 48 uur na het ontstaan van het herseninfarct aspirine 300 mg per dag of heparine of geen van beiden. Na zes maanden was 62,2% van de patiënten die aspirine ontvingen, tegenover 63,5 % van de patiënten die geen aspirine hadden gekregen, overleden of in ernstige mate gehandicapt. Dit verschil was niet statistisch significant. De tweede studie had een vergelijkbare proefopzet, zij het dat het hier ging om aspirine 130 mg/dag en om de uitkomst na 4 weken. Na 4 weken was 30,5% van de patiënten die aspirine ontvingen tegenover 31,6% in de controlegroep, overleden of in ernstige mate gehandicapt. Een klein statistisch significant verschil werd gezien wanneer alleen gekeken werd naar de overleving: 3,6% van de patiënten onder aspirine tegenover 4,2% van de patiënten in de controle groep waren overleden. Wanneer de gegevens van beide studies worden gecom-

bineerd lijkt er een gering voordeel ten gunste van aspirine. De klinische relevantie van een en ander is onderwerp van discussie (Kmietowicz, 1997; Baigent et al., 1999).

12.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Het onderzoek naar nieuwe mogelijkheden voor de acute behandeling van een herseninfarct is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste dient een vaatafsluiting zo snel mogelijk teniet te worden gedaan zodat het nog levensvatbare hersengebied, dat te weinig bloed ontvangt, blijvend uit de gevarenzone is. Dit is overigens een te gesimplificeerd beeld. Een vertraagde reperfusie (herstel van de bloedstroom) kan zelfs ernstig nadelige gevolgen hebben. Er kan bijvoorbeeld een relatief zuurstofoverschot ontstaan omdat de aangeboden zuurstof door het energetisch uitgeputte enzymsysteem niet kan worden verwerkt. De dan gevormde zuurstofradicalen kunnen niet worden geneutraliseerd, met celschade als gevolg. Het effect van het toedienen van thrombolytica (bloedstolseloplossende middelen) op het zo snel mogelijk teniet doen van een vaatafsluiting wordt momenteel uitgebreid onderzocht. Resultaten van dit onderzoek kunnen naar verwachting op korte termijn helderheid bieden.

Ten tweede zijn er stoffen in ontwikkeling die er voor kunnen zorgen dat een hersengebied dat te weinig van bloed wordt voorzien, een dergelijke periode langer kan doorstaan. Dergelijke stoffen worden neuroprotectoren genoemd. In wezen grijpen deze stoffen in op de cascade van moleculaire gebeurtenissen die uiteindelijk leiden tot celdood. De belangrijkste gebeurtenissen zijn het overmatig vrijkomen van excitatoire neurotransmitters (zoals glutamaat), de vorming van vrije radicalen, wat leidt tot beschadiging van de celmembraan, de stijging van de intracellulaire calciumspiegel (hetgeen de intracellulaire enzymsystemen nadelig beïnvloedt) en de inductie van een geprogrammeerde celdood. Overigens zijn deze moleculaire gebeurtenissen voor elke cel min of meer gelijk, waardoor het potentiële toepassingsgebied van deze stoffen veel groter is dan alleen voor het behandelen van een herseninfarct. Beter is te spreken van celprotectieve therapie. Onderzoek op dit gebied zal naar verwachting pas op de langere termijn resultaat kunnen opleveren.

Wanneer beide uitgangspunten juist zijn ‘moet’ een behandeling met middelen die werken op bovengenoemde uitgangspunten leiden tot een verminderde sterfte c.q. minder functionele beperking ten gevolge van een beroerte.

Op dit moment zijn er ongeveer 55 geneesmiddelen in ontwikkeling voor de behandeling van een ischemische beroerte. Van deze middelen bevindt zich ongeveer 40% in de dierexperimentele fase. Ten dele gaat het hier om bloedplaatjesaggregatieremmers, thrombolytica en cholesterolverlagende middelen. In ongeveer 80% van de gevallen gaat het om potentiële neuroprotectiva. Van vijf van deze middelen is de ontwikkeling stopgezet (Anonymus, 1999).

Thrombolytica

Er zijn diverse thrombolytica (bloedstolseloplossende middelen) geregistreerd. Echter voor de acute behandeling van het herseninfarct geldt dat alleen de effectiviteit van streptokinase en de zogenaamde Tissue Plasminogen Activator (t-PA) goed is onderzocht. Streptokinase en t-PA activeren, zij het via verschillende mechanismen, plasminogeen tot plasmine. Dit enzym is in staat een eenmaal gevormde thrombus af te breken. Aldus kan de bloedtoevoer van een afgesloten bloedvat worden hersteld. Voordat de acute behandeling kan worden gestart is het nodig te weten of een patiënt een hersenbloeding of een herseninfarct heeft. Dit is van essentieel belang omdat als thrombolytica worden toegediend aan een patiënt met een niet onderkende bloeding deze bloeding kan verergeren. Klinisch is het onderscheid tussen een hersenbloeding en herseninfarct niet te maken. Hiervoor is een CT-scan vereist.

Er zijn diverse grote klinische studies uitgevoerd waarin patiënten direct (< 6 uur) na het herseninfarct streptokinase of t-PA kregen toegediend (Wardlaw et al., 1997). Na drie en/of 6 maanden werd vervolgens gekeken naar de mate van functioneel herstel. Voor streptokinase is er geen overtuigend effect ten opzichte van placebo aangetoond (Wardlaw et al., 1997). Van de met streptokinase behandelde patiënten was na drie maanden 63% overleden of in ernstige mate gehandicapt, versus 64% van de patiënten in de placebo groep. Er was zelfs sprake van oversterfte onder streptokinase. Onder streptokinase overleden er 37% van de patiënten en onder placebo 29% van de patiënten. Tevens bleken intracraniële bloedingen beduidend vaker voor te komen bij streptokinase (13,5%) dan bij placebo (1,9%).

Voor t-PA zijn de uitkomsten minder eenduidig. Initieel werd in diverse studies een duidelijk behandelingseffect gezien. Na drie maanden was van de met t-PA behandelde patiënten 60% overleden of in ernstige mate gehandicapt versus 73% van de patiënten in de placebogroep. Daar tegenover staat een incidentie van intracraniële bloedingen van respectievelijk 12,4% onder streptokinase versus 4,2% onder placebo. Er was geen sprake van oversterfte. In een recente en grote studie echter, kon een en ander niet bevestigd worden (Second European-Australian-Asian Acute Stroke Study Investigators, 1998). Het percentage patiënten die overleden of ernstig afhankelijk werden, was 14,9% onder t-PA and 15,6% onder placebo.

Een van de discussies is het tijdstip waarop de thrombolytica gegeven moeten worden. In principe geldt hoe eerder na het ontstaan van het herseninfarct hoe beter. Het geven van thrombolytica meer dan 6 uur na het ontstaan van het infarct wordt niet zinvol meer geacht. Indien de effectiviteit van thrombolytica bij snellere toediening wordt bewezen, zal het enorme logistieke inspanningen vereisen om binnen zes uur na het ontstaan van het acute herseninfarct een patiënt in het ziekenhuis te hebben, een CT-scan te verrichten en vervolgens intraveneus thrombolytica toe te dienen. Er zijn indicaties dat het geven van thrombolytica binnen drie uur nog beter is. Als dit bevestigd wordt, zal nog meer inspanning zijn vereist.

Stroke units

Bij acute klinische interventie wordt gedacht aan het opzetten van zogenaamde stroke units. De instelling van gespecialiseerde stroke units met multidisciplinaire behandelingsmogelijkheden lijkt de uitkomst van een herseninfarct gunstig te beïnvloeden. Van de patiënten met een acuut herseninfarct die behandeld werden in een stroke unit was bij ontslag 59,8% overleden of in ernstige mate gehandicapt, tegenover 66,4% van de patiënten die conventioneel behandeld werden (SUTC, 1997). Dit effect was onafhankelijk van de leeftijd en ernst van het herseninfarct. Indien het opzetten van dergelijke stroke units ook in Nederland zinvol wordt geacht kan een dergelijk unit wellicht een centrale rol spelen bij de acute behandeling van een herseninfarct en met name de logistiek daarvan (Boiten et al., 2000). Het wachten is op een bevestigende studie die de effectiviteit van trombolyse in de vroege behandeling van een acuut herseninfarct ondubbelzinnig bevestigt. Indien dit het geval is zal ook veel moeite moeten worden gedaan om te bewerkstelligen dat de patiënten die voor behandeling in aanmerking komen de behandeling ook daadwerkelijk krijgen. Dit zal een uitgebreide publiekscampagne vereisen. Ook het verwijzingspatroon door huisartsen van patiënten met een beroerte zal dan moeten worden herzien.

12.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

De mogelijke punten om op de moleculaire gebeurtenissen, die leiden tot celdood in te grijpen, zijn in theorie legio. De afgelopen decennia zijn dan ook vele stoffen getest op hun potentieel neuroprotectieve werking. Tot deze stoffen behoren onder andere calcium entry blockers, NMDA-receptor antagonisten, antioxidantia, glutaminesynthese-remmers, glutamine-antagonisten en GABA-agonisten.

Het algemene beeld is, dat in dierexperimentele modellen deze stoffen inderdaad effectief zijn, maar dat deze stoffen 'en masse' sneuvelen in humane studies. Een mogelijke reden voor deze discrepantie is dat in dierstudies een herseninfarct onder zeer gecontroleerde en reproduceerbare omstandigheden wordt bewerkstelligd en dat de effectiviteitsmaten zoals infarctgrootte, herstel van de bloedtoevoer op zich geen goede voorspellers voor functioneel herstel zijn. Patiënten met een herseninfarct vormen een veel heterogenere groep. Een andere reden kan zijn dat in humane studies neuroprotectoren worden toegediend na het ontstaan van een herseninfarct, als er al een vaatafsluiting is. In principe komen deze stoffen hierdoor in onvoldoende mate terecht in die hersengebieden die beschermd moeten worden.

Wellicht moeten om deze reden de neuroprotectoren gecombineerd worden met die van de thrombolytica (Sacchetti et al., 1997). Deze suggestie dient nog verder te worden uitgewerkt. Verder speelt ook hier de vraag op welk tijdstip na het ontstaan van het herseninfarct neuroprotectoren moeten worden toegediend (Dorman & Sandercock, 1996). In principe zouden ook een combinatie van neuroprotectoren met een verschillend aangrijpingspunt te overwegen zijn. Ook hier worden echter geen grootse doorbraken verwacht.

Lubeluzol is een van de weinige neuroprotectiva die in klinische studies is geëvalu-

eerd (Grotts, 1997; Diener, 1998). In een kleine studie waarin placebo, lubeluzol 10 mg/dag en 20 mg/dag binnen 6 uur na het ontstaan van het herseninfarct werd toegediend, bedroeg de mortaliteit na een maand respectievelijk 18%, 6% en 35% (Diener et al., 1996). Dit gunstig effect van de eerste doses ten opzichte van placebo kon niet worden gereproduceerd in twee grote klinische studies die hier op volgden. Recentelijk zijn de resultaten van een klinische studie met gavestil, een NMDA-receptor antagonist, bekend geworden. Ook hier waren de resultaten teleurstellend. Van de met gavestil behandelde patiënten was na drie maanden 68,9% overleden of in ernstige mate gehandicapt, versus 67% van de patiënten in de placebogroep.

Concluderend kan worden gesteld dat met betrekking tot de acute behandeling het klinisch onderzoek nog maar weinig vruchten heeft afgeworpen. Het effect van thrombolytica, indien reproduceerbaar, is op voorhand gelimiteerd door de tijdsfactor, terwijl het aantal middelen met een potentieel neuroprotectieve werking wel omgekeerd evenredig lijkt aan het aantal klinische studies met gunstige resultaten. Vanuit deze hoek zijn voorlopig geen grote doorbraken te verwachten.

12.2 Toekomstige farmacotherapie bij beroerte: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

12.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de acute behandeling van beroerte zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen, die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden te weeg kunnen gaan brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziektejaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) van 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten in

Tabel 12.2: Prevalentie van beroerte (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
Mannen	0,02	0,32	0,46	5,05	28,99	58,48
Vrouwen	0,03	0,16	0,50	4,22	19,42	36,18

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie (CMR) Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Nederland dat een beroerte heeft doorgemaakt. De prevalentie van beroerte is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 12.2*).

Het aantal patiënten dat een beroerte heeft doorgemaakt is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 12.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 91.200 (46.900 mannen en 44.300 vrouwen). Hierbij wordt evenals in VTV-1997 de prevalentie opgeteld van in verpleeghuizen opgenomen patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt (4.600 mannen en 9.900 vrouwen). In totaal gaat het per 1-1-2000 om 105.700 patiënten.

De incidentie van beroerte bedraagt naar schatting 1,74 per 1.000 per jaar bij mannen en 1,96 bij vrouwen (Maas et al., 1997). In 1999 komt dat overeen met 28.400 nieuwe gevallen van beroerte.

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. Bij beroerte worden drie ernststadia onderscheiden: licht, matig en ernstig. De indeling licht/matig/ernstig is gebaseerd op de ernst van de gevolgen van de beroerte. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor beroerte is de indeling weergegeven in *tabel 12.3*. Het aantal ziektejaarequivalenten voor beroerte op basis van bovenstaande gegevens bedraagt in 2000: 64.400 (95% betrouwbaarheidsinterval: 54.200-74.500)

Gegevens van de CMR-Nijmegen, die beschikbaar zijn tot 1997, laten zien dat zich recentelijk geen duidelijke veranderingen in de incidentie of prevalentie van beroerte hebben voorgedaan. Vanaf 1997 is alleen clopidogrel op de markt gekomen (in 1998 geregistreerd voor de secundaire preventie van beroerte), een plaatjesaggregatieremmer

Tabel 12.3. Ernststadia van beroerte met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
Licht[a]	40%	0,64 (0,52-0,76)
Matig[b]	30%	0,37 (0,28-0,46)
Ernstig[c]	30%	0,08 (0,01-0,15)

a) lichte blijvende beperkingen.
b) matige blijvende beperkingen.
c) ernstige blijvende beperkingen.

met een werkzaamheid die vergelijkbaar is met die van aspirine (zie *paragraaf 12.1.3*). Daar de werkzaamheid vergelijkbaar is met middelen die reeds op de markt waren vóór 1996 kan worden verondersteld dat dit middel geen noemenswaardige veranderingen in de prevalentieverdeling over de ernststadia en/of wegingsfactoren teweeg heeft gebracht.

Gevolgen voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Thrombolytica

Zoals in *paragraaf 12.1.3* is vermeld, zijn de bewijzen voor gunstige gevolgen van acute behandeling met thrombolytica bij een beroerte nog niet eenduidig. Enerzijds neemt het risico op overlijden op langere termijn of ernstige handicap af, anderzijds neemt het risico op overlijden binnen twee weken na de beroerte toe, evenals het risico op een hersenbloeding.

Tissue plasminogen activator (t-PA) lijkt momenteel het meest veilige middel, hoewel ook dit niet eenduidig bewezen is. Streptokinase wordt, als gevolg van een aantal vanwege ongunstige resultaten vroegtijdig gestaakte onderzoeken, als gevaarlijk beschouwd. Men vindt het niet de moeite om dit middel verder te testen.

Wellicht zijn er bepaalde groepen patiënten die meer baat hebben bij de behandeling dan andere. Er zijn aanwijzingen dat zo snel mogelijk aanvangen met de therapie gunstigere gevolgen heeft. Daarnaast lijkt gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers (zoals aspirine) gevaarlijk te zijn (Wardlaw et al., 1997).

- Wie heeft er baat bij?

Uit een meta-analyse naar de effecten van thrombolyse als acute therapie bij beroerte bleek er een relatieve reductie van het risico op een ernstige handicap als gevolg van de beroerte te zijn van 45% (95% betrouwbaarheidsinterval: 29%-58%; Wardlaw et al., 1997). Het risico op overlijden verschilde niet significant. Beide resultaten werden gevonden in het geval dat binnen 3 uur na aanvang van de beroerte gestart kon worden met de behandeling. Een meer recent onderzoek vond voor de boven beschreven uitkomsten een niet-significante trend in dezelfde richting (Hacke et al., 1998).

Wanneer deze resultaten geëxtrapoleerd worden naar een populatie beroerte patiënten volgens de methode van Jorgensen et al. (1999), die ervan uitgaat dat thrombolyse binnen drie uur na aanvang van de beroerte moet plaatsvinden en patiënten aan de criteria moeten voldoen als gesteld in de NINDS trial (NINDS, 1995), heeft dit de volgende gevolgen. Slechts 64 van de 1.197 beroerte-patiënten (ruim 5%) voldoen aan alle criteria voor behandeling. In geval van de normale behandeling zonder thrombolyse zouden 17 patiënten vrijwel volledig herstellen, 19 patiënten overlijden en 28 patiënten in meer of mindere mate gehandicapt blijven als gevolg van de beroerte. Wanneer de boven beschreven reductie van 45% (95% betrouwbaarheidsinterval: 29%-58%) op deze laatste 28 patiënten van toepassing is, blijven er nog slechts 15 over en zullen 30 (25-33) in plaats van 17 patiënten vrijwel volledig herstellen, een toename van 13 (95% betrouwbaarheidsinterval: 8-26) patiënten. Er hebben dus 13 van de 1.197 patiënten baat bij de behandeling; dit komt overeen met 1,1% (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,7%-2,2%) van de totale patiëntenpopulatie. Het criterium waar de meeste patiënten op afvallen is de tijdslimiet van 3 uur, waarbinnen gestart moet worden met de behandeling. Wanneer

verondersteld wordt dat alle patiënten binnen 3 uur alle tests hebben ondergaan die nodig zijn om te besluiten of overgegaan moet worden tot behandeling of niet, zou het aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling stijgen naar 272 (95% betrouwbaarheidsinterval: 228-307), een percentage van 23% (95% betrouwbaarheidsinterval: 19%-26%).

- Wat zijn de gevolgen?
Wanneer in de huidige situatie thrombolytica als t-PA geregistreerd zouden worden voor de behandeling van beroerte, heeft slechts 1,1% (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,7%-2,2%) van de nieuwe gevallen baat bij de behandeling. Deze nieuwe patiënten houden minder ernstige gevolgen over aan de beroerte dan voorheen het geval zou zijn geweest. Een aantal komt dus in het lichte ernststadium terecht in plaats van het matige of in het matige in plaats van in het ernstige stadium vergeleken met de huidige situatie. Als gevolg hiervan zal er een indirecte verschuiving over de ernststadia plaatsvinden richting de minder ernstige vormen. Aangezien het aandeel dat baat heeft bij de behandeling zo klein is, zal dit niet leiden tot grote verschuivingen over de ernststadia. Wij achten een verschuiving van 0,5 procentpunt van de matige naar de lichte en van de ernstige naar de matige vorm mogelijk (middenvariant). De verschuiving in de minst gunstige variant is 0 procentpunten en in de gunstigste variant 1 procentpunt.
Deze ontwikkeling zal geen gevolgen hebben voor de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia.

II. Stroke units
In Nederland worden momenteel enkele gespecialiseerde multidisciplinaire behandelcentra voor beroertepatiënten opgezet, de zogenaamde stroke units. Het is te verwachten dat er de komende 10 jaar (2000-2010) door het hele land dergelijke units opgezet zullen gaan worden.

De behandeling van beroerte-patiënten in gespecialiseerde stroke units gaat gepaard met twee voordelen. Ten eerste hebben patiënten die opgenomen worden in een dergelijke instelling door de gespecialiseerde multidisciplinaire hulp die ze daar krijgen een grotere kans om te overleven en niet volledig afhankelijk te worden vergeleken met patiënten die conventioneel behandeld worden. Dit verschil uit zich in een significante afname van 31% (95% betrouwbaarheidsinterval: 18%-41%) van het aantal patiënten dat overlijdt of een ernstige handicap overhoudt aan de beroerte (SUTC, 1997). Behandeling in een stroke unit doet het risico op overlijden afnemen met 17% (95% betrouwbaarheidsinterval: 2%-31%) vergeleken met de conventionele behandeling. Hieruit leiden wij af dat het risico op een ernstige handicap afneemt met 14% (31 minus 17%).

Ten tweede is het door een snelle behandeling in een gespecialiseerd centrum mogelijk om een groter aandeel van de patiënten die baat kunnen hebben bij behandeling met thrombolytica deze ook daadwerkelijk te kunnen behandelen. Onder punt I. werd een toename van het aandeel patiënten dat baat heeft bij een behandeling met thrombolytica van 1,1% naar 23% beschreven, wanneer alle patiënten binnen drie uur alle klinische onderzoeken hebben ondergaan die nodig zijn alvorens de behandeling gestart kan worden (Jorgensen et al., 1999).

- Wie heeft er baat bij?

Het voordeel van de behandeling in een stroke unit ten opzichte van de conventionele behandeling geldt voor alle patiënten met een beroerte, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, co-morbiditeit en ernst van de beroerte (in 1999 ging het in totaal naar schatting om ruim 28.000 nieuwe gevallen van een beroerte). Desondanks zijn er aanwijzingen dat de meeste winst geboekt kan worden bij patiënten met een ernstige beroerte (Jorgensen et al., 2000).

Ook voor behandeling met thrombolytica is er nog geen bewijs dat er verschillen in respons zijn bij verschillende groepen patiënten (Wardlaw et al., 1997). Wij gaan ervan uit dat alle patiënten in aanmerking komen voor opname in een stroke unit.

- Wat zijn de gevolgen?

De boven beschreven voordelen zullen tot gevolg hebben dat er minder beroerte-patiënten zullen overlijden en dat er minder vaak patiënten zullen zijn die ernstige gevolgen aan de beroerte over zullen houden. Doordat er minder patiënten sterven aan de gevolgen van de beroerte zal de prevalentie van beroerte toenemen. Deze toename zal volgens de geraadpleegde experts echter waarschijnlijk gecompenseerd worden door een afnemende incidentie als gevolg van het steeds beter behandelen van de risicofactoren van beroerte (zoals hypertensie, overgewicht en diabetes mellitus).

Wanneer alle patiënten binnen drie uur alle klinische onderzoeken hebben ondergaan die nodig zijn alvorens behandeling met thrombolytica gestart kan worden zal het aantal patiënten dat baat heeft bij de behandeling vertwintigvoudigen. Het is echter niet realistisch te veronderstellen dat met instelling van de stroke units alle patiënten binnen drie uur zijn getest. Wij gaan ervan uit dat dit in ieder geval de helft van de patiënten zal zijn en dat de beschreven effecten op de verdeling over de ernststadia *onder punt I (thrombolytica)* dus vertienvoudigd kunnen worden en er derhalve een verschuiving van 5 procentpunten van de matige naar de lichte en van de ernstige naar de matige vorm plaats zal kunnen vinden (middenvariant). De veronderstelde verschuiving bedraagt 0 procentpunten in de minst gunstige variant en 10 procentpunten in de meest gunstige variant.

Naast deze verschuiving is er ook nog het effect van de intensievere behandeling in de stroke units op zich. Wij verwachten dat de risicoreductie op een ernstige handicap van circa 14% een verschuiving over de ernststadia zal kunnen veroorzaken in dezelfde orde van grootte als het binnen drie uur toedienen van thrombolytica met 5 procentpunten van het matige naar het lichte en van het ernstige naar het matige ernststadium (middenvariant). De veronderstelde verschuiving bedraagt 0 procentpunten in de minst gunstige variant en 10 procentpunten in de meest gunstige variant.

Samengevat kan worden gesteld dat er door het instellen van stroke units een gezondheidswinst te behalen valt voor beroerte-patiënten die zich uit in een verschuiving over de ernststadia van 10 procentpunten (middenvariant) tot 0 procentpunten in de minst gunstige variant en 20 procentpunten in de gunstigste variant richting de minder ernstige klassen, welke onmiddellijk na de instelling van deze units plaats zal vinden (2000-2010). De instelling van stroke units zal naar alle waarschijnlijkheid geen gevolgen hebben voor de wegingsfactoren van de ernststadia.

III. Neuroprotectiva

Ondanks enerzijds de diverse punten die er zijn om in te grijpen in de cascade van de gebeurtenissen die optreedt na ischaemie in de hersenen leidend tot celdood, en anderzijds het grote aantal middelen dat aangrijpt op die punten, dat reeds getest is, is men er tot op heden nog steeds niet in geslaagd effectieve neuroprotectiva te ontwikkelen voor de acute behandeling van beroerte.

Vooralsnog blijft men geloven in het principe van neuroprotectie en zijn er nog vele onderzoeken gaande naar de gunstige effecten van diverse middelen. Men moet echter in ogenschouw houden dat beroerte een zeer heterogene aandoening is en dat niet alle middelen bij elke patiënt even goed zullen werken. Het is goed mogelijk dat er middelen zijn die effectief zijn in een bepaalde subgroep van patiënten en geen effect hebben of zelfs schadelijk zijn in andere patiënten. Wanneer een middel getest wordt bij een gemengde groep patiënten met beide subtypen, kan het zijn dat de overall resultaten negatief zijn en het middel als niet de moeite waard wordt beschouwd.

De eerste resultaten duiden erop dat het ook bij neuroprotectiva van belang is dat de behandeling zo spoedig mogelijk na de aanvang van de beroerte toegediend worden. De bovengenoemde stroke units lijken zodoende de ideale plaats om deze middelen te gaan testen (Read et al., 1999).

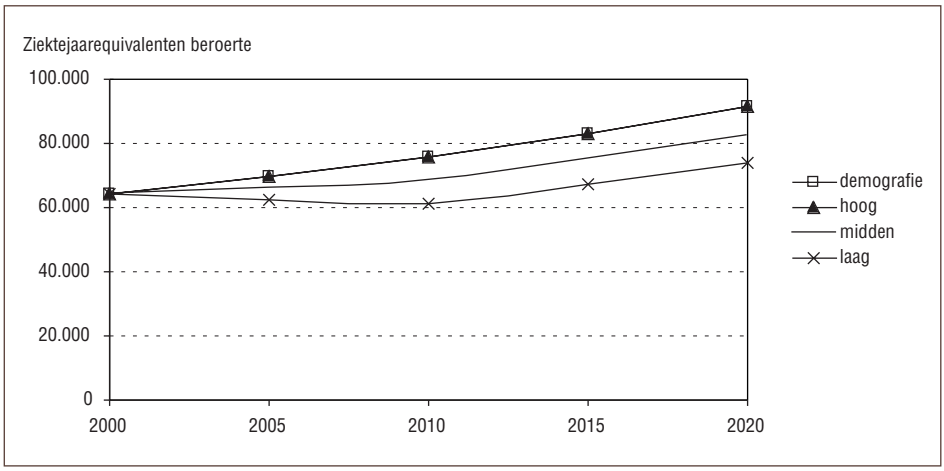
Wanneer neuroprotectiva beschikbaar zullen komen, zal dit gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met een beroerte. De acute sterfte als gevolg van de beroerte zal niet beïnvloed worden. Wel is het mogelijk dat de sterfte in een later stadium zal afnemen, daar de ernst van de gevolgen verminderd wordt. Deze vermindering in ernst zal ook een verschuiving over de ernststadia richting de minder ernstige vormen tot gevolg hebben.

Gezien de tegenvallende resultaten tot nu toe is het niet waarschijnlijk dat neuroprotectiva binnen afzienbare tijd beschikbaar zullen komen en binnen 20 jaar van invloed kunnen zijn op de in deze paragraaf beschreven gezondheidsparameters. De mogelijke kwantitatieve gevolgen van neuroprotectiva vallen dus buiten het bestek van deze paragraaf.

IV. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de eerste drie boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand te beschrijven, worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe middelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 12.1* geeft de uitkomsten. De hoge variant valt samen met de variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft omdat in de hoge variant geen effecten van nieuwe geneesmiddelen worden verondersteld. Daarnaast gaat het om de middenvariant en de lage variant (meest



Figuur 12.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor beroerte naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

gunstige schatting van de effecten van nieuwe geneesmiddelen). *Tabel 12.4* geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de wegingsfactoren uit *tabel 12.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 12.1*.

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal de ziektelast van beroerte-patiënten in termen van het aantal ziektejaarequivalenten met 42% toenemen in de komende 20 jaar. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van beroerte in de acute fase zal een deel van deze toename kunnen worden gecompenseerd. In de meest gunstige schatting (de lage variant) bedraagt de toename nog 14% in 2020 ten opzichte van 2000. In de middenvariant is sprake van een stijging van 28% en in de hoge variant van 42%. Dit houdt in dat in geen van de varianten de effecten van de demografische ontwikkeling geheel kunnen worden gecompenseerd. De vertraging in de groei van

Tabel 12.4. Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor beroerte naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	64.400 (54.200-74.500)	64.400 (54.200-74.500)	64.400 (54.200-74.500)	64.400 (54.200-74.500)
2005	69.700 (58.700-80.600)	69.700 (58.700-80.600)	66.100 (54.800-77.400)	62.600 (51.000-74.200)
2010	75.800 (63.900-87.700)	75.800 (63.900-87.700)	68.500 (55.900-81.100)	61.200 (47.900-74.400)
2015	83.200 (70.100-96.300)	83.200 (70.100-96.300)	75.100 (61.300-89.000)	67.100 (52.600-81.700)
2020	91.600 (77.100-106.000)	91.600 (77.100-106.000)	82.700 (67.500-97.900)	73.900 (57.900-89.900)

de ziektelast door nieuwe medisch-technologische ontwikkelingen wordt voor het merendeel veroorzaakt door de instelling van stroke units.

12.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 12.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg), exclusief de demografische ontwikkeling. Hierbij gaat het alleen om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe. Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren (zoals nieuwe operatietechnieken). Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De kosten van zorg voor beroerte-patiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 1.907 miljoen gulden. Dit komt overeen met 3,2% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en zorgsector staat vermeld in *tabel 12.5*.

Tabel 12.5: Kosten van gezondheidszorg voor beroerte-patiënten in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	7,1	4,8	11,9
- verpleegdagen	189,3	225,2	414,5
- dagbehandeling	0,2	0,1	0,3
- polikliniek	23,6	29,7	53,3
Categorale ziekenhuizen	45,5	49,7	95,2
Huisartsenzorg	3,9	5,4	9,3
Paramedische zorg	6,7	10,9	17,6
Kruiswerk[a]	16,8	20,1	36,9
Extramurale farmaceutische hulp	11,3	10,6	21,9
Gehandicaptenzorg	6,0	2,7	8,7
Verzorgingshuizen[b]	87,6	245,4	333,0
Verpleeghuizen	320,1	584,2	904,3
Totaal	718,1	1.188,8	1.906,9

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

Uit *tabel 12.5* volgt dat de kosten van zorg voor vrouwen aanzienlijk hoger zijn dan voor mannen. Dat komt niet zozeer doordat het absolute aantal vrouwelijke patiënten hoger is dan het aantal mannelijke patiënten, maar vooral doordat het vaker alleenstaande vrouwen betreft, die voor de persoonlijke en huishoudelijke verzorging vaker zijn aangewezen op formele hulp. Dit komt vooral tot uiting bij verzorgingshuizen en verpleeghuizen. Het aantal opgenomen vrouwelijke patiënten in verpleeghuizen is ruim twee keer zo groot als mannelijke patiënten (bijna 9.900 vrouwen tegenover 4.600 mannen).

Extramurale farmaceutische zorg

I. Thrombolytica

De middelen die momenteel getest worden voor thrombolyse bij de acute behandeling van beroerte, zijn middelen die reeds langere tijd gebruikt worden bij andere aandoeningen (zoals acuut myocard infarct en longembolie). Wanneer de indicatie van deze middelen uitgebreid zal worden met beroerte zal dit geen gevolgen hebben voor de prijs van de middelen. Wel zal er een volumestijging van de gebruikte middelen volgen. De acute behandeling van beroerte vindt echter intramuraal plaats en zal geen gevolgen hebben voor de extramurale farmaceutische zorg.

II. Stroke units

Het betreft hier een ontwikkeling die ook gevolgen heeft voor de extramurale farmaceutische hulp. De maximale reductie in het aantal sterfgevallen is 17% (zie hiervoor). In 1998 overleden 12.193 personen aan een beroerte. Indien alle patiënten binnen drie uur in een stroke unit zouden zijn behandeld, zou dit de sterfte aan beroerte met circa 2.000 personen hebben verminderd. Dit aantal komt bovenop het aantal patiënten dat voor secundaire preventie in aanmerking komt (een 'onderhoudsbehandeling' met thrombolytica, met name aspirine). Deze zullen worden voorgeschreven door de huisarts en derhalve op het extramurale geneesmiddelenbudget drukken. Een onderhoudsbehandeling met aspirine is relatief goedkoop. Mogelijk dat patiënten die overgevoelig zijn voor aspirine clopidogrel gaan gebruiken. Dit is een duur middel (ongeveer 120 gulden per patiënt per maand). Een kwantitatieve schatting van de effecten is niet mogelijk.

III. Neuroprotectiva

Over de gevolgen van behandeling met neuroprotectiva voor het volume en de kosten van de farmaceutische zorg valt momenteel nog weinig te concluderen. Er is nog grote onzekerheid over of deze lange termijn ontwikkeling in de toekomst tot de reële behandelingsmogelijkheden voor beroerte zal behoren en wat de kosten hiervan zullen zijn.

Andere zorgsectoren

I. Thrombolytica

Wanneer thrombolytica beschikbaar komen voor de acute behandeling van beroerte zal dit leiden tot een intensivering van de intramurale zorg. Ziekenhuizen die beschikken over alle mogelijkheden om de verschillende tests uit te voeren alvorens overgegaan kan worden tot behandeling met deze middelen, moeten immers al deze tests zo snel moge-

lijk uitvoeren, wanneer een patiënt met een beroerte wordt opgenomen. Dit in tegenstelling tot nu, wanneer het niet noodzakelijk is binnen drie uur over de resultaten van een CT-scan en dergelijke te beschikken, om de patiënt te kunnen verzorgen.

Als gevolg van de vermindering van de ernst van de gevolgen van de beroerte die door het gebruik van thrombolytica kan worden bewerkstelligd, zal de behandelingsduur van de patiënten, alsmede de nazorg af kunnen nemen. Deze afname zal bij beschikbaarheid van thrombolytica voor beroerte in de huidige situatie echter zeer miniem zijn, als gevolg van de in *paragraaf 12.2.1* beschreven minimale gevolgen.

II. Stroke units

Met de instelling van stroke units zal er veel veranderen in de zorg van beroerte patiënten. Verschillende disciplines zullen nauwer samen moeten gaan werken om een snelle en doeltreffende behandeling van de patiënt te kunnen bewerkstelligen. Er zullen meer patiënten naar het ziekenhuis doorverwezen worden dan nu het geval is, omdat opname in een dergelijke unit de prognose van de patiënt kan verbeteren en omdat door de betere contacten tussen de eerste en de tweede lijn, huisartsen zich hier ook bewust van zijn.

Als gevolg van de verbeterde prognose zullen meer patiënten de beroerte overleven en zal de ernst van de gevolgen afnemen. De gemiddelde behandelingsduur zal hierdoor verder afnemen. Dit zal echter niet leiden tot een afname in de benodigde ziekenhuiszorg. De vraag naar zorg door het toenemende aantal patiënten dat in het ziekenhuis wordt opgenomen, zal het effect van de dalende gemiddelde behandelingsduur waarschijnlijk ver overtreffen. De netto benodigde ziekenhuiszorg per beroerte-patiënt zal, onafhankelijk van de demografische ontwikkelingen dus waarschijnlijk toenemen.

Indien er in de stroke units middelen gebruikt zullen gaan worden voor de acute behandeling van beroerte, zullen dit de bovengenoemde neuroprotectiva en eventueel, zij het in experimentele setting, de hierna besproken neuroprotectiva zijn. Zoals in *paragraaf 12.2.1* is aangegeven, komt er bij een snellere diagnose van beroerte een groter aandeel van de patiënten in aanmerking voor behandeling met geneesmiddelen. Stroke units hebben deze snellere diagnosestelling tot doel en hoe meer patiënten er dus opgenomen worden in dergelijke units, hoe meer het volume aan (intramurale) farmaceutische hulp zal toenemen.

De toename in het aantal ziekenhuisopnames zal op zijn beurt weer leiden tot een grotere druk op de verpleeghuizen, waar een groot deel van de in het ziekenhuis behandelde patiënten naderhand verpleegd zal gaan worden. Sommige verpleeghuizen kennen inmiddels speciale units voor patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt.

III. Neuroprotectiva

Evenals bij de gevolgen voor het volume en de kosten van de farmaceutische hulp kunnen er ten aanzien van de gevolgen voor de andere zorgsectoren geen conclusies worden getrokken naar aanleiding van deze lange termijn verwachting.

De conclusie is dat de belangrijkste motor voor de veranderingen in de zorg voor beroerte-patiënten de instelling van stroke units is. Met het instellen van meerdere van dergelijke units voor de acute behandeling van beroerte zal er veel veranderen in de zorg die verleend wordt aan deze patiënten. Wanneer patiënten gebruik kunnen gaan maken van

de faciliteiten van deze goed georganiseerde behandelcentra, zal de kans op overleving toenemen en de kans op complicaties afnemen. Deze centra zullen ook de ideale proeftuin zijn voor nieuwe geneesmiddelen, welke nu nog geen onderdeel uitmaken van de standaard acute behandeling van beroerte. De gezondheidstoestand van beroerte-patiënten zal er dus op vooruit gaan tegen verhoogde kosten van de intramurale zorg.

Literatuur

Algra A, Gijn J van. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. J Neurol Neuros Psychiatry 1996; 99: 216-223.

Anonymus. What's in the pipeline. Pharma Business 1999, June: 151.

Baigent C, Chen Z, Collins R, Peto R, Sudlow C. Immediate asprin for suspected ischeamic stroke. Lancet 1999; 353: 151-152.

Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. NEJM 1995; 332: 238-248.

Blauw GJ, Margot-Lagaay A, Westendorp RGJ. Statins for prevention of stroke. Lancet 1998; 352: 144.

Boiten J, Wilmink JT, Lodder J, Troost J. Trombolyse bij patiënten met een acuut herseninfarct: gunstige eerste ervaringen in Maastricht. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 1062-1069.

Bots ML, Feskens EJM, Gijsen R, Grobbee DE. Beroerte. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 451-462.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) collaborative Group: randomised placebo-controled trial of early asprin use in 20.000 patiente with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641-1649.

CBS. Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1998. 's Gravenhage: SDU/CBS, 1998.

Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-838.

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). European Public Assessment Report (EPAR) on Plavix. 15 July 1998, revision 1 7 September 1999. CPMP 854/98: 1-38.

Diener HC, for the European and Australian Lubeluzole Ischaemic Stoke Study Group. Multinational randomised controlled trial of lubezuole in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 172-181.

Diener HC, Hacke W, Hennerici M, Radberg J, Hantson L, De Keyser L. Lubeluzole in acute ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled phase II trial. Stroke 1996; 27: 76-81.

Dorman PJ, Sandercock PAG. Considerations in the design of clinical trials of neuroprotective therapy in acute stroke. Stroke 1996; 27(9): 1507-1515.

ESPS 2 Group. European Stroke Prevention Study 2. Journal of the Neurological Sciences 1997; 151 (suppl): S1-S77.

Fey RE. Statins for prevention of stroke. Lancet 1998; 352: 144-145.

Grotts J, for the US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stoke Study Group. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28: 2338-2346.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352: 1245-1251.

Hankey JH, Warlow CP. Treatment and secundary prevention of stroke: evidence, cost and effects on individuals and populations. Lancet 1999; 354: 1457-1463.

Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. JAMA 1997; 278: 313-321.

Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC (red.). Neurologie. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998.

ISTCG (International Stroke Trial Collaborative Group). The international Stroke trial (IST): a randomised trial of asprin, subcuntaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute stroke. Lancet 1997; 349: 1569-1577.

Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Houth J, et al. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke unit? A community-based study. Stroke 2000; 31: 434-439.

Jorgensen HS, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. Predicted impact of intravenous thrombolysis on prognosis of general population of stroke patients: simulation model. BMJ 1999; 319: 288-289.

Kmietowicz Z. Aspirin benefits patients with stroke-but only just. BMJ 1997; 314: 1461.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Meade TW, Brennan PJ. MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. BMJ 2000; 321: 13-17.

Nederlandse Hartstichting. Hart- en vaatziekten in Nederland 1999. Cijfers over ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 1999.

NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. t-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: Erasmusuniversiteit, iMGZ/iMTA, 1997.

Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic bloodpressure and stroke: 130000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346: 1647-1653.

Read SJ, Hirano T, Davis SM, Donnan GA. Limiting neurological damage after stroke: a review of pharmacological treatment options. Drugs Aging 1999; 14: 11-39.

Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. Neurology 1997; 49; (Suppl4): S71-74.

Sacco RL. Ischemic stroke. In: Gorelick PB, Alter M (eds). Handbook of neuroepidemiology. New York: Marcel Dekke, INC, 1994: 77-120.

Second European-Australian-Asian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245-1251.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1998; 298: 789-795.

Sliver B, Weber J, Fisher M. Medical therapy for ischemic stroke. Clinical Neuropharmacology 1996; 19: 101-128.

SUTC (Stroke Unit Trialists' Collaboration). Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. BMJ 1997; 314: 1151-1159.

Tijssen JP. Consensus antithrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifeste athrosclerotische vaatziekten. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 83-88.

Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 350: 607-614.

Zoltán V. Etiology and prevention of stroke. The Rotterdam Study. Thesis. Rotterdam: Erasmus University, 2000.

13 LONGONTSTEKING

Samenvatting

Longontsteking (pneumonie), waarvan zich naar schatting jaarlijks ruim 100.000 gevallen voordoen, gaat vaak gepaard met ernstige ziekteverschijnselen. Het is de belangrijkste oorzaak van sterfte binnen de infectieziekten. In 1998 overleden bijna 6.000 personen aan longontsteking.

Longontsteking wordt voornamelijk veroorzaakt door bacteriën en in mindere mate door virussen. Dit hoofdstuk richt zich op bacteriële longontsteking. De anti-bacteriële middelen kunnen worden ingedeeld in verschillende groepen. Voor longontsteking zijn de belangrijkste: β-lactam antibiotica (penicillinen, cefalosporinen en carbapenems), tetracyclinen, aminoglycosiden, glycopeptiden, macroliden en fluorchinolonen. In het ziekenhuis opgelopen longontsteking (nosocomiale pneumonie) is in het algemeen ernstiger dan in de open bevolking opgelopen longontsteking (community acquired pneumonia: CAP). Dit bepaalt mede wat het middel van eerste keus is. Daarnaast is de aanwezigheid van resistentie bepalend voor de therapiekeuze.

Bij de toekomstverwachtingen voor longontsteking gaat het om preventie, het tegengaan van resistentie-ontwikkeling en de ontwikkeling van nieuwe antibiotica:

- Meer preventie is mogelijk door uitbreiding van griepvaccinatie (longontsteking kan een complicatie zijn van griep) en pneumokokkenvaccinatie. Vooral vaccinatie van ouderen en risicogroepen is van belang. Het is nog niet duidelijk of de behandeling van griep met de nieuwe antivirale middelen (neuraminidaseremmers) enig positief effect heeft bij deze risicogroepen.
- Om de gunstige situatie in Nederland wat betreft de aanwezigheid van resistente ziekteverwekkers te behouden, dient het terughoudende antibioticabeleid gecontinueerd te worden en waar mogelijk verder verbeterd.
- Verbeteringen van bestaande antibiotica worden voorzien: synthetische derivaten van tetracyclinen en macroliden, nieuwe parenterale en orale cefalosporinen en verbeterde breedspectrum fluorchinolonen.
- Daarnaast zijn verschillende nieuwe (groepen van) antibiotica in ontwikkeling: oxazolidinonen, streptograminen, peptide antibiotica en middelen tegen schimmelinfecties. De voortgang in het genetisch onderzoek levert op lange termijn mogelijk nieuwe aangrijpingspunten op voor nieuwe anti-infectiva.

Met de nieuwe ontwikkelingen wordt op korte tot middellange termijn het arsenaal aan antibiotica, waaruit de behandelaar kan kiezen weliswaar aanzienlijk vergroot, maar de conclusie is dat andere trends veel belangrijker zijn voor de incidentie van en sterfte aan longontsteking (virulentie influenzavirusstammen, griep- en pneumokokkenvaccinatie, terughoudend antibioticabeleid, en inzet van tijdige en juiste behandeling van longontsteking). Voor een betrekkelijk gering aantal moeilijk te behandelen patiënten zullen de nieuwe middelen een waardevolle aanvulling kunnen vormen.

Wat betreft de organisatie van de gezondheidszorg kan er mogelijk een verdere verschuiving plaatsvinden van zorg in het ziekenhuis naar zorg in de thuissituatie door het beschikbaar komen van meer orale toedieningsvormen van antibiotica en het geven van parenterale antibioticakuren in de thuissituatie. De gemiddelde kosten van zorg per patiënt met longontsteking nemen hierdoor af. Hier staat tegenover dat er in ziekenhuizen een relatief geringe verschuiving zal plaatsvinden in het gebruik richting nieuwe en waarschijnlijk duurdere antibiotica, met name voor moeilijk te behandelen nosocomiale pneumonieën.

13.1 Farmacotherapie bij longontsteking: huidige situatie en toekomstverwachtingen

S. Simonian, P.P. Koopmans

13.1.1 Inleiding

Longontsteking (pneumonie) is een ontsteking die in de regel veroorzaakt wordt door een infectie aan de onderste luchtwegen (in de longblaasjes) en soms ingeleid door een infectie aan de bronchiën of nog hogere luchtwegen. De ziekteverwekkers zijn voornamelijk bacteriën en in mindere mate virussen (zie voor de verschillende verwekkers *tekstblok 13.1*). Hierna wordt voornamelijk ingegaan op bacteriële longontsteking.

Gewoonlijk spreekt men van een buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking bij een individu in de open bevolking ('community acquired pneumonia: CAP') of van een binnen het ziekenhuis opgelopen longontsteking (nosocomiale pneumonie) bij reeds in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Gezien de overeenkomst tussen ziekteverwekkers van longontsteking opgelopen binnen of buiten het ziekenhuis, of in verpleeghuizen is er een tendens om longontsteking als één soort aandoening te beschouwen. Daarmee gaat men echter voorbij aan de relatieve verschillen in de frequenties waarin de longontsteking veroorzakende micro-organismen voorkomen in deze patiëntengroepen, het beloop van de ziekte of het risico voor infectie door resistente micro-organismen. Deze verschillen zijn belangrijk bij de beoordeling van het ziektebeeld en de behandeling van de patiënt.

Longontsteking gaat vaak gepaard met een aanzienlijke morbiditeit. Het is een belangrijke oorzaak van ziekenhuisopname, in het bijzonder bij individuen behorend tot risicogroepen (bijvoorbeeld ouderen en verzwakte patiënten). Nosocomiale pneumonie heeft gewoonlijk een ernstiger beloop door de onderliggende andere aandoeningen van de patiënten en/of door besmetting van de patiënt door een verwekker die virulenter (sterker ziekteverwekkend) is of resistentie vertoont tegen de gebruikelijke antibiotica (Vogel, 1995). Longontsteking is de belangrijkste oorzaak van sterfte binnen de infectieziekten (Finch & Woodhead, 1998).

Tekstblok 13.1: De ziekteverwekkers van longontsteking.

De meest frequente verwekkers van CAP zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus*. Het influenzavirus kan in het epidemisch seizoen ook een belangrijke bijdrage leveren, of als verwekker van een primaire virale longontsteking, of als basis voor een secundaire bacteriële longontsteking die ontstaat als een complicatie van de eerste virale infectie.

Bij gehospitaliseerde patiënten met een CAP gaat het vaak om patiënten met chronisch obstructieve longziekte of andere co-morbiditeiten.

Longontsteking veroorzaakt door Legionella infecties en *Coxiella burnetti* komen ook voor, maar sporadisch. Bij een longontsteking die als complicatie bij griep optreedt, zijn vaak de ziekteverwekkers *Staphyloccocus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* en *Haemophilus*

Meest voorkomende micro-organismen, die longontsteking veroorzaken

Micro-organisme	CAP	CAP-gehospitaliseerd	Nosocomiale pneumonie
Mycoplasma pneumoniae	++	++	+
Chlamydia pneumoniae	++	++	+/-
Streptococcus pneumoniae	+++	++++	+
Haemophilus influenzae	++	++	+
Staphylococcus aureus	+	+	++
Legionella pneumophila	+	++	+/-
Escherichia coli	+ /-	+	+
Klebsiella pneumoniae	+ /-	+	+
Pseudomonas aeruginosa	+ /-	+	++
Enterobacter species	-	-	+
Serratia marcescens	-	-	+
Proteus species	-	-	+
Influenza virus	++	++	+

Legenda:
- \- : zelden
- +/- : incidenteel
- +/- : ≤1%
- \+ : ≤10%
- ++ : ≤20%
- +++ : ≤40%
- ++++ : ≤80%

influenzae betrokken. Incidenteel kunnen andere verwekkers ook aangetroffen worden zoals respiratory syncytial virus (RSV), varicella zoster virus (VZV), *Chlamydia psittaci* en *Coxiella burnetti.* Bij patiënten met verzwakte afweer en AIDS patiënten moet men ook rekening houden met *Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis* en schimmels (bijv. *Aspergillus spp.*) als verwekkers.

Omwille van de overzichtelijkheid is er voor gekozen om in plaats van de sterk variabele absolute percentages die uit verschillende studies verzameld zijn in de afgelopen jaren de frequentiecategorie aan te duiden (verklaring is onder de tabel gegeven). Hierbij wordt niet getracht een uitputtende precisie en opsomming van alle verwekkers te geven.

Sommige infecties vertonen seizoensvariabiliteit zoals het influenza virus. *Mycoplasma pneumoniae* infecties kunnen een epidemisch patroon hebben bij jonge schoolgaande kinderen. Ook pneumokokken kunnen epidemisch en verhoogd voorkomen in gesloten gemeenschappen, zoals verpleeg- en verzorgingshuizen, kinderopvangplaatsen en ziekenhuizen.

Bij nosocomiale pneumonie is de samenstelling van de verwekkers in principe uitgebreider, en afhankelijk ook van het onderliggende lijden. Voorts worden ook *Pneumocystis carinii,* schimmels, respiratory syncytial virus (RSV), *Peptococcus* species en *Bacteroides* species (bij aspiratie pneumonie) als verwekkers aangetroffen.

Voor nadere oriëntatie over de betrokken micro-organismen bij longontsteking, frequenties ervan en prevalentie per patiënten- of risicogroep, diagnose en therapie zie Donowitz & Mandell (1995).

Het is niet te verwachten dat het soort verwekkers de komende tijd noemenswaardig zal veranderen.

De ernst van de longontsteking is afhankelijk van de gastheerfactoren, complicaties en infectieverwekker. Bijvoorbeeld ademnood, hartaandoening, leukopenie, kanker, bacteriëmie, leeftijd (ouderen) en diabetes zijn bekende risicofactoren voor ernstig beloop. Bekend is dat pneumokokkeninfecties veelal een ernstig beloop hebben in het bijzonder bij (verzwakte) oudere patiënten. Aanwezigheid van meer dan één verwekker van de infectie (bijv. van pneumokokken plus een atypische verwekker zoals *M. pneumoniae*, Legionella en *C. pneumoniae* kan ook aanleiding geven tot een ernstig beloop. De mortaliteit van de gehospitaliseerde patiënten is hoger dan van patiënten voor wie een hospitalisatie niet nodig was, respectievelijk 20% en 1% (zie bijv. Fine et al, 1996). Bij noso-

comiale pneumonie is de mortaliteit het hoogst, gemiddeld circa 50% en hoger in intensive care units, afhankelijk van onderliggende complicaties en type pathogeen (zie bijv. Finch, 1995).

De diagnose van een buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking wordt gesteld op basis van klinische criteria zoals pijn op de borst bij ademhalen, hoesten, met eventueel het opgeven van purulent (etterig) sputum, koude rillingen, ademnood, koorts (>38º C) en lichamelijk onderzoek. Deze klinische diagnose kan echter verward worden met acute (of exacerbatie van chronische) bronchitis (Niederman, 1998; Mandell, 1998). Om de diagnose respectievelijk de verwekker te bevestigen kunnen radiologische en microbiologische (kweek uit sputum en bloed) evaluaties en bloedbeeld van de patiënt nodig zijn. De mate waarin een verwekker van de infectie wordt gevonden is afhankelijk van het gebruikte testmateriaal en beschikbare laboratoriumtechnieken. De kans blijft hoog (minstens 40%) dat de veroorzaker van de ziekte onbekend blijft.

Bij de diagnosestelling van nosocomiale pneumonie kunnen alle genoemde diagnostische criteria aan de orde komen. Maar de diagnose blijft moeilijk vast te stellen vooral bij complicerend onderliggend ernstig lijden (bijvoorbeeld door kunstmatige beademing, bestraalde patiënten, neutropenie, kanker en bloedingen in de longen). Aanvullende invasieve methoden kunnen nodig zijn zoals bronchoscopie, broncho-alveolaire lavage (het verkrijgen van een monster van de infectiehaard door middel van een luchtweg-spoeltechniek), pleurale vochtaspiratie of longbiopsie (Bonten et al., 1999).

Een effectieve behandeling van longontsteking begint met een snelle en goede diagnose van de ziekte, het vinden van de verwekker en een adequate beoordeling van de ernst van het ziektebeeld met inachtneming van de risicofactoren bij de patiënt. De epidemiologische kennis van de mogelijke verwekker van de infectie (bacterieel, viraal, resistentie-aspecten) zal de keuze van de medicamenteuze therapie beïnvloeden. De indicatie voor orale of parenterale therapie, combinatie van middelen en eventuele hospitalisatie hangen af van de ernst van het ziektebeeld. De ideale doelmatige therapie is een effectieve therapie die afdoende het potentiële microbiologische spectrum en resistentie-aspecten dekt, een goede penetratie in longweefsel heeft, veilig is en patiënten buiten het ziekenhuis houdt of het met de infectie geassocieerde ziekenhuisverblijf bekort. Door het ontbreken van een goede snelle bacteriële diagnostische test en de noodzaak tot snel handelen bij deze acute ziekte is de instelling van de initiële antibacteriële therapie in de regel empirisch, gebaseerd op een goede afweging van de zojuist genoemde aspecten. Het is gebruikelijk om deze aan te passen bij het bekend worden van de resultaten van een eventueel afgenomen kweekmonster.

Toegenomen probleem in de open bevolking (Europees gezien) is de ruimere verspreiding van resistente verwekkers, zoals de penicillineresistente pneumokokken. Dit maakt de keuze van empirische therapie steeds moeilijker. In het bijzonder de verspreiding van ‘multi-drug’ resistente verwekkers brengt groot onheil, daar het arsenaal aan adequate middelen zeer beperkt is.

13.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De anti-bacteriële middelen kunnen worden ingedeeld in verschillende groepen. Voor longontsteking zijn de belangrijkste de β-lactam antibiotica (penicillinen, cefalosporinen en carbapenems), tetracyclinen, aminoglycosiden, glycopeptiden en de macroliden. Sommige recente fluorchinolonen (zoals levofloxacine) behoren tot de belangrijke alternatieve middelen. Het middel van eerste keus kan echter variëren afhankelijk of men met een nosocomiale pneumonie (breed spectrum dekking al dan niet met combinatietherapie) of een CAP te maken heeft en/of resistentie. Hieronder volgt een korte omschrijving van de relevante klassen van antibiotica met hun werkingsmechanismen.

β-lactam antibiotica

De penicillinen en de cefalosporinen plus carbapenems behoren tot de β-lactam antibiotica. De penicillinen kunnen worden onderverdeeld in smal-spectrum penicillinen, bijvoorbeeld benzylpenicilline, en breed-spectrum penicillinen, bijvoorbeeld amoxicilline. Penicillinen hebben de celwand van de bacterie als aangrijpingspunt voor hun antimicrobiële werking. Onder invloed van de penicillinen worden cellen gevormd die de stevigheid van normale bacteriecellen missen. Bij toename van de celinhoud (tijdens vermenigvuldiging) wordt de doorlaatbaarheid van de celwanden dusdanig verstoord dat de bacteriën uiteindelijk afsterven.

Voor de behandeling van bacteriële longontsteking nemen de β-lactam antibiotica gewoonlijk de voornaamste plaats. De β-lactam antibiotica worden gekenmerkt door een zogenaamde β-lactamring, die essentieel is voor de antimicrobiële werking. Verschillende bacteriën bezitten echter enzymen (ß-lactamasen) die deze ring kunnen opensplitsen. Hierdoor zijn zij resistent geworden tegen β-lactam antibiotica. Gecombineerd gebruik van een penicilline met een β-lactamaseremmer zoals clavulaanzuur of tazobactam heeft infecties met resistente bacteriën weer behandelbaar gemaakt.

De cefalosporinen worden aan de hand van het werkingsspectrum verdeeld in drie à vier generaties. De cefalosporinen hebben een vergelijkbaar werkingsmechanisme als de penicillinen. Van belang voor longontsteking zijn de tweede generatie (zoals cefuroxime) en de derde generatie cefalosporinen (zoals cefotaxime, ceftriaxone, cefpodoxime en ceftazidime). De vierde generatie ceflosporinen zoals cefepim en cefpirome hebben een verbeterde in vitro activiteit (ten opzichte van de derde generatie cefalosporinen) tegen *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa* en sommige grampositieve micro-organismen (Periti, 1996).

Carbapenems (soms ook als thiënamycinen aangeduid) behoren ook tot de β-lactam antibiotica. Imipenem was de eerste carbapenem maar deze is gevoelig voor afbraak door het enzym dehydropeptidase-1 aanwezig in de nieren waardoor toevoeging van cilastatine (een remmer van dit enzym) nodig is voor de optimale werking van imipenem; meropenem is de opvolger van imipenem en is niet gevoelig voor afbraak door het enzym dehydropeptidase-1. Deze middelen hebben een bacteriedodende werking door verstoring van bacteriële celwandsynthese. Ze zijn werkzaam tegen vele grampositieve en gramnegatieve micro-organismen.

Tetracyclinen

Tot de tetracyclinen behoren doxycycline, minocycline en tetracycline. Tetracyclinen remmen de bacteriële eiwitsynthese, waardoor de deling van de bacteriën wordt geremd. Tetracyline of doxycycline zijn te verkiezen bij *C. psitacci* en *Coxiella burnetti* infectie.

Aminoglycosiden

Tot de aminoglycosiden behoren onder andere gentamycine en tobramycine. De aminoglycosiden hebben een uitgesproken bacteriedodende werking vanwege het vermogen de bacteriewand te passeren en het boodschapper-RNA te beïnvloeden. Hun rol in de behandeling van pneumonie is gewoonlijk beperkt tot het (empirisch) gebruik binnen het ziekenhuis en bij cystische fibrose-patiënten.

Glycopeptiden

Tot de glycopeptiden behoren vancomycine en teicoplanine. Deze middelen hebben een bacteriedodende werking door remming van de bacteriële celwandsynthese. Ze zijn uitsluitend werkzaam tegen grampositieve micro-organismen (bijv. streptokokken en meticilline-resistente stafylokokken).

Macroliden

Het oudste en bekendste macrolide is erytromycine. Claritromycine en azitromycine behoren tot de recentere macroliden. Macroliden remmen de synthese van bacterieel eiwit, ze zijn daardoor bacteriostatisch. Dat wil zeggen dat ze de groei remmen en er geen verdere vermenigvuldiging optreedt. De kiemen kunnen eventueel weer gaan vermenigvuldigen indien ze niet opgeruimd worden door de afweercellen, zoals bij patiënten met verminderde werking van het immuunsysteem. Bij de behandeling van pneumonie staat hun activiteit tegen atypische verwekkers, bijvoorbeeld *Legionella* en *Mycoplasma pneumoniae*, gewoonlijk op de voorgrond.

Fluorchinolonen

Tot de gefluorideerde chinolonen behoren onder andere ciprofloxacine, ofloxacine, levofloxacine en sparfloxacine. Deze middelen hebben een bacteriedodende werking via beïnvloeding van de DNA-synthese (door remming van het bacteriële DNA-gyrase). Ze grijpen aan in de groeifase van bacteriën.

Historisch overzicht van anti-bacteriële middelen bij longontsteking

Tabel 13.1 bevat de belangrijkste anti-bacteriële middelen met hun jaar van registratie.

Tabel 13.1: Anti-bacteriële middelen voor de behandeling van longontstekinga met jaar van registratie (Bron: DATHUG-ACBG).

β-lactam antibiotica	Jaar	Tetra-cyclinen	Jaar	Glyco-peptiden	Jaar	Macro-liden	Jaar	Fluorchi-nolonen	Jaar
Penicillinen:									
benzyl- penicilline	1968	doxycycline	1973	vancomycine	1985	erytromycine	1967	ciprofloxacine	1988
amoxicilline	1972	minocycline	1973	teicoplanine	1990	claritromycine	1990	ofloxacine	1990
flucloxacilline	1982	tetracycline[b]	1992			azitromycine	1997	levofloxacine	1997
Cefalosporinen:									
cefotaxime	1981								
ceftriaxone	1984								
ceftazidime	1985								
cefpodoxime	1991								
cefpirome	1993								
cefepim	1994								
cefuroxime	1997								
Carbapenems:									
imipenem	1986								
meropenem	1995								

a) alleen de belangrijkste middelen voor de behandeling van longontsteking staan vermeld, die tot eind 1999 zijn geregistreerd; in februari 2000 is het eerste product uit de nieuwe klasse van streptograminen geregistreerd; zie hiervoor *paragraaf 13.1.3*.

b) eerder op de markt gekomen, maar eerste geregistreerde product in 1992.

Uit *tabel 13.1* volgt dat het aantal beschikbare middelen voor de behandeling van longontsteking tot de jaren 80 beperkt was. In de jaren 80 zijn de cefalosporinen, de carbapenems en de fluorchinolonen geïntroduceerd, waarna er in de jaren 90 diverse middelen binnen deze groepen zijn bijgekomen, maar geen nieuwe klassen van middelen.

Behandeling

Behandeling van longontsteking richt zich op eradicatie van de micro-organismen die betrokken zijn bij de infectie, naast de ondersteunende maatregelen zoals rust, verbeteren van het zuurstofgehalte van het bloed en van de vochtbalans. De keuze van empirische antimicrobiële therapie wordt bepaald door de vermoedelijke ziekteverwekker en de verwachte gevoeligheid (de mate waarin het oorzakelijke micro-organisme door het middel gedood of in groei geremd kan worden) voor het geneesmiddel.

Bij buiten het ziekenhuis verkregen longontsteking is een β-lactam antibioticum gewoonlijk bruikbaar als eerstelijnstherapie, bijvoorbeeld tegen *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, in het bijzonder wanneer geen resistente micro-organismen vermoed worden. Bij aanwezigheid van resistente β-lactamase producerende verwekkers worden middelen die bestendig zijn tegen β-lactamase ingezet, zoals cefuroxime of amoxicilline met clavulaanzuur, of derde generatie cefalosporinen zoals ceftazidime en cefpodoxime, of vierde generatie cefalosporine zoals cefepim, die ook bruikbaar zijn voor meticilline-gevoelige *Staphylococcus aureus* infecties.

Carbapenems (imipenem/cilastatine en meropenem) kunnen bij levensbedreigende infecties ingezet worden. Bij penicillineresistente pneumokokkeninfecties en *Pseudo-*

monas aeruginosa-infecties moet men attent zijn op variabele effecten. Ze zijn niet effectief tegen meticilline-resistente stafylokkokeninfecties.

Glycopeptiden zijn met name geschikt voor de behandeling van ernstige infecties door meticillineresistente stafylokokken en zijn een alternatief voor penicilline bij ernstige streptokokkeninfecties.

Bij het vermoeden van een infectie met *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae* wordt vaak een macrolide of tetracycline antibioticum ingezet. Macrolide antibiotica zijn ook aangewezen bij Legionella infecties.
Bij nosocomiale pneumonie wordt empirische therapie (vaak derde generatie cefalosporine plus een aminoglycoside) ingezet wanneer niet gewacht kan worden op de uitslag van de kweekresultaten om de verwekker te identificeren.

De komst van breedspectrum fluorchinolonen met verhoogde werkzaamheid tegen *Streptoccocus pneumoniae*, atypische micro-organismen, *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* heeft de mogelijkheden voor oorzakelijke behandeling van longontsteking verruimd. Wel gaan enkele van deze middelen, zoals sparfloxacine, trovafloxacine en grepafloxacine gepaard met veiligheidsproblemen bij ruime toepassing (respectievelijk toxische huideffecten, levernecrose en cardiale toxiciteit). Derhalve zijn de laatste twee middelen uit de markt genomen en het gebruik van sparfloxacine is beperkt tot infecties veroorzaakt door penicilline-resistente pneumokokken.

Ondanks de beschikbaarheid van een aanzienlijk aantal geneesmiddelen blijft resistentie voor een kleine minderheid van de patiënten een groot probleem. Daarom wordt er naarstig gezocht naar nieuwe middelen die effectiever zijn en minder bijwerkingen hebben.

Het ruime arsenaal aan effectieve anti-bacteriële middelen heeft een adequate therapie mogelijk gemaakt bij de gebruikelijke gevoelige infectieverwekkers. Deze middelen hebben samen met de verbeterde levensstandaard er voor gezorgd dat de morbiditeit en mortaliteit tengevolge van longontsteking verbeterden in de afgelopen decennia. De daling in de mortaliteit is de laatste jaren echter gestagneerd (zie *paragraaf 13.2.1*). Er blijven nog belangrijke specifieke risicogroepen in de samenleving zoals daklozen, verslaafden en asielzoekers.

Preventie

De bekende primaire preventieve maatregelen zoals vaccinatie tegen griep (voornamelijk om secundaire complicaties, zoals bacteriële longontsteking te voorkomen) of pneumokokkeninfecties bij specifieke risicogroepen kunnen longontsteking voorkomen. De effectiviteit hiervan wordt bepaald door de mate van preventieve werkzaamheid van het vaccin en de mate van toepassing van deze vaccins. Deze vaccins blijven ondanks hun beperkingen redelijk effectief, maar de belangstelling voor optimalisatie van de toepassing ervan is toegenomen, ook om redenen van kosteneffectiviteit.

Antibioticabeleid

Een toenemend probleem is de ruimere verspreiding van resistente verwekkers in Europa. De prevalentie van penicilline-resistente pneumokokken in Nederland (circa 1%) is

een van de laagste in Europa, mogelijk door het behoudende voorschrijfbeleid in Nederland. Het percentage van circa 1% houdt in dat van de verzamelde/geïsoleerde pneumokokken (van patiënten bij wie een kweekmonster afgenomen is) penicilline-resistent is. In andere landen van de Europese Unie heeft de prevalentie reeds circa 30% bereikt, zoals in Frankrijk, of circa 50% zoals in Spanje (Hawkey, 1998; Anonymus, 1999b; Degener, 1999; Goettsch et al., 1999). Het is te verwachten dat de risicogroepen (verzwakte personen, bejaarden enz.) die gevaccineerd worden met het pneumokokkenvaccin relatief minder vaak een longontsteking zullen oplopen die door penicilline-resistente pneumokokken veroorzaakt wordt; het vaccin bevat in grote mate de pneumokokken serotypen die bij penicilline-resistentie betrokken zijn. Ten aanzien van infecties veroorzaakt door resistente *Haemophilus influenzae* zal er een vergelijkbare situatie van bescherming zijn voor kinderen die gevaccineerd zijn met het HiB-vaccin (zie hiervoor verder *hoofdstuk 3 in deel B*).

Verworven resistentie van pneumokokken tegen fluorchinolonen, zoals ciprofloxacine en sparfloxacine, zijn ook beschreven. Voor ciprofloxacine ligt dat op circa 3% in Nederland, circa 6% in Finland, circa 20% in mediterrane landen en 40% in Ierland. Voor sparfloxacine is dat 0% in Nederland, en circa 2% in Frankrijk en Spanje (Bergan et al., 1998; Richard et al., 1998). Opgemerkt moet worden dat in de meeste Europese landen sparfloxacine zeer beperkt gebruikt wordt in de primaire zorg wegens het bijwerkingenprofiel. Bij gehospitaliseerde patiënten in Nederland met ernstige infecties bleek recent het resistentiepercentage van pneumokokken tegen ciprofloxacine circa 20% (versus 10% voor *Pseudomonas*) te bedragen (Endtz et al., 1997).

Concluderend: sleutelbegrippen bij de maatregelen tegen resistentie zijn de rationele omgang met antibacteriële middelen, het minderen van consumptie ervan, gebruik van adequate doseringen en optimaliseren van preventie(beleid) van resistentieverspreiding. De aandacht hiervoor moet geïntensiveerd worden. De effecten van de tegenmaatregelen zijn meetbaar en moeten continu geëvalueerd worden en waar nodig aangepast. Er zijn nog te weinig interventiestudies in Nederland die de effecten van zulke maatregelen bestuderen. Op grond van de beschikbare gegevens is echter te verwachten dat zulke interventies kosteneffectief zullen zijn voor de behandeling van infecties in het algemeen en voor longontsteking in het bijzonder.

13.1.3 Toekomstverwachtingen

Op drie manieren wordt gewerkt aan verbetering van de medicamenteuze therapie bij longontsteking: preventie, het optimaliseren van de therapie met bestaande middelen en het ontwikkelen van nieuwe middelen. Daarbij is steeds aangegeven op welke termijn de genoemde ontwikkelingen mogelijk tot praktische toepassingen leiden.

Preventie

Voor de behandeling en profylaxe van griep is met grote belangstelling uitgezien naar recent ontwikkelde, antivirale middelen zoals de neuraminidaseremmers (bijv. oseltamivir en zanamivir). Deze zijn *in vitro* werkzaam gebleken tegen influenza A- en B-virus-

sen. In tegenstelling tot hetgeen voor griepvaccins geldt, is effectiviteit van deze antivirale middelen onafhankelijk van de circulerende influenza-virussen (Anonymus, 1999a; Cox & Hughes, 1999). Het onderzoek met betrekking tot hun profylactisch en therapeutisch effect bij de mens is nog volop gaande, ook ten aanzien van het voorkómen van secundaire complicaties, zoals bacteriële longontsteking bij risicopatiënten. Zanamivir is de eerste neuraminidaseremmer die in Nederland is geregistreerd voor de *behandeling* van influenza A- en B-infecties. Behandeling ingesteld binnen 36 uur na het optreden van de eerste ziekteverschijnselen leidde tot een mediane verkorting van de ziekteverschijnselen met 1,5 dag (van 6,5 naar 5 dagen) vergeleken met de placebo. Geen duidelijke uitspraak is te doen over de werkzaamheid en veiligheid in risicogroepen omdat te weinig patiënten met respiratoire en cardiovasculaire aandoeningen of ouder dan 65 jaar aan de studies hadden deelgenomen, al zijn er wel voornemens om dergelijke studies uit te voeren (Van Loon et al., 2000). Maar ook in geval van een pandemie, is het voorkómen van secundaire complicaties en sterfte, zelfs bij gezonde volwassenen van belang. Als de verwachtingen bewaarheid worden, dan zullen dergelijke antivirale middelen een belangrijke invloed hebben op de epidemiologische kengetallen van longontsteking.

Er wordt ook gewerkt aan de ontwikkeling van universele influenzavaccins die werkzaam zijn tegen alle virusstammen gedurende elk seizoen. Door een potentieel eenmalige vaccinatie zullen dergelijke vaccins herhaalde profylaxe met antivirale middelen overbodig maken en kosten besparen. De eerste resultaten zijn niet succesvol gebleken (Rimmelzwaan & Osterhaus, 1999). Het is echter nog te vroeg om over de uiteindelijke uitkomst een uitspraak te doen.

Tenslotte zijn er nieuwe pneumokokkenvaccins in ontwikkeling in geconjugeerde vorm die potenter en langer bescherming bieden (door immunologisch geheugen) waardoor het te verwachten is dat het gebruik daarvan in een bredere populatie dan thans plaats zal vinden. Behalve bij risicogroepen zoals verzwakte personen, bejaarden, patiënten met chronische cardiale of longaandoeningen, kunnen deze ook worden toegepast bij jonge, in principe gezonde kinderen (<3 jaar, die een hogere kans hebben op pneumokokkenpneumonie, meningitis en otitis media acuta dan oudere kinderen). Zulke geconjugeerde vaccins met antigeenserotypen passend bij de Europese epidemiologie van de pneumokokkentypen zullen mogelijk binnen 5-10 beschikbaar kunnen komen (Veenhoven, 2000); zie ook *hoofdstuk 3 in deel B*.

Het optimaliseren van de bestaande therapie

Er is een groeiend besef dat er actievere maatregelen genomen moeten worden om het gevaar van resistentie-ontwikkeling en de verspreiding ervan in te dammen (Sprenger, 1998; Verburgh, 1998). Belangrijke instrumenten daarbij zijn bijvoorbeeld educatie (zorgvuldig gebruik van antibiotica), rationele therapie (beter rekening houdend met potentiële samenstelling van verwekkers, behoudend gebruik van breedspectrum antibiotica) en het gebruik van optimale doseringsschema's, die adequaat werkzame spiegels van de antibacteriële middelen geven op de plaats van de infectie (Schwartz et al., 1997; Gopal Rao, 1998; Low & Scheld, 1998).

Van het belang van deze factoren zijn betrokken partijen, in het bijzonder artsen, overheidsinstanties en farmaceutische industrie terdege doordrongen. Via het antibioticabeleid en de antibioticaformularia in vele ziekenhuizen in Nederland worden kosteneffectieve keuzes gemaakt over aanschaf en gebruik van de beschikbare antibiotica. De landelijke richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) geven een ondersteuning hiervoor (Van Kasteren et al., 1998). Maar dat is niet voldoende omdat de grootste groep voorschrijvers van antibiotica zich buiten het ziekenhuis, in de primaire zorgsector, bevindt. Creatieve effectieve instrumenten moeten voor deze laatste groep bedacht worden om het gericht rationeel gebruik van antibiotica te bevorderen en om de interventie-effecten te meten. De voorstellen van binnen en buiten het ziekenhuis werkzame medici en apothekers hieromtrent verdienen de volle aandacht (Gyssens et al., 1999).

De resultaten van de beperkte interventie-onderzoeken in enkele ziekenhuizen in Nederland laten zien dat de effecten van gerichte interventie (bijv. vroege omzetting van intraveneuze naar orale antibiotica) meetbaar, kostenbesparend en kwaliteitbevorderend zijn (Sevins et al., 1999). Het streven naar een zo kort mogelijke effectieve therapieduur kan daarbij ook een bijdrage leveren aan het verminderen van het risico op resistentieontwikkeling.

Voorts is er een groeiend besef om het onderzoek naar farmacokinetiek en farmacodynamiek van de antibacteriële middelen te intensiveren en vergaarde kennis te gebruiken ten behoeve van het ontwikkelen van optimale doseringen (die adequate concentraties ter plekke leveren gedurende het doseringsinterval) tegen de bacteriën en die tevens de minste kans op het ontwikkelen van resistentie geven (Craig, 1998). Dat laatste hoeft niet per se het verminderen van doseringsfrequentie ter bevordering van de therapietrouw van de patiënt in te houden, hoewel dit aspect niet uit het oog verloren moet worden. Informatie aan de patiënt over het belang van therapietrouw kan effectiever zijn. Het risico van falen van de eerstelijnsbehandeling door onvoldoende dosering of niet optimale keus van het middel kan ernstige gevolgen hebben, zowel voor de patiënt (mogelijk ernstiger beloop van de infectie, complicaties en noodzaak tot - lange - hospitalisatie) als voor de omgeving (mogelijk creëren van een haard voor resistente verwekkers en verspreiding ervan).

Ontwikkeling van nieuwe middelen

De farmaceutische industrie is actief in het ontwikkelen van nieuwe middelen die gericht zijn tegen (resistente) verwekkers. De ontwikkeling van effectievere en veiligere varianten van bestaande groepen van middelen is al behoorlijk gevorderd. Voorbeelden hiervan zijn de macrolide antibiotica, tetracyclinen, cefalosporinen, penems en fluorchinolonen, die beter werkzaam zijn tegen pneumokokken en atypische micro-organismen, die betrokken zijn bij longontsteking. Daarnaast gaat het om nieuwe klassen van middelen met andere werkingsmechanismen, bijvoorbeeld oxazolidinones (zoals linezolid), streptograminen en peptide-antibiotica (Hancock, 1997; Bryskier, 1998; Moellering, 1999).

Bij de effectievere en veiligere varianten van bestaande groepen van middelen zijn de volgende ontwikkelingen te noemen:

Synthetische derivaten van macrolide antibiotica
Synthetische derivaten van erytromycine en claritromycine zijn in ontwikkeling. Een voorbeeld hiervan is telritromycine, dat afgeleid is van claritromycine en klinisch het verst is ontwikkeld. Het onderscheidt zich van de moederverbinding door sterkere activiteit tegen pneumokokken en is actief tegen penicilline- en (in mindere mate) macrolide-resistente pneumokokken (Davies et al., 2000). Dit middel zal binnen enkele jaren beschikbaar komen, terwijl andere soortgelijke derivaten of erytromycylamine analoga op langere termijn (5-15 jaar) te verwachten zijn.

Synthetische derivaten van tetracyclinen
Hierbij gaat het om glycylcyclines, bijvoorbeeld DMG-DMDOT en DMG-MINO. Deze middelen zijn echter nog in een vroeg stadium (nagenoeg preklinische fase) van hun ontwikkeling. Hun potentiële waarde is vooral gelegen in de activiteit tegen infecties veroorzaakt door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* en vancomycine-resistente enterokokken (Péchère, 1999).

Synthetische derivaten van een β-lactam met fluorchinolon
Deze quinolinyl-β-lactams met een combinatie van de actieve kernen van β-lactam en fluorchinolon zijn in een vroeg stadium van hun ontwikkeling, bijvoorbeeld PGE 711,699 en PGE 759,4630. Deze middelen zijn potentieel relevant voor de behandeling van longontsteking veroorzaakt door vooral grampositieve micro-organismen.

Derivaat van everninomycine
Een derivaat van het oude middel everninomycine is in ontwikkeling, SCH 27.899. Dit middel is een oligosaccharide antibioticum en heeft goede activiteit tegen onder andere pneumokokken en is in een vroeg stadium van de klinsche ontwikkeling (fase 2) en kan mogelijk binnen 5-10 jaar beschikbaar komen.

Cefalosporinen
Nieuwe parenterale cefalosporinen zijn eveneens in ontwikkeling (bijvoorbeeld MC02.479) met activiteit tegen infecties veroorzaakt door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (Bryskier, 1998). Ze zijn in een vroeg stadium van hun ontwikkeling en zullen mogelijk binnen 10-15 jaar beschikbaar komen. Orale vormen van cefalosporinen en de penem-groep (bijv. faropenem) met relevante activiteit tegen o.a. pneumokokken zijn ook in ontwikkeling en komen mogelijk binnen 5-10 jaar beschikbaar.

Breed-spectrum fluorchinolonen met verbeterde activiteit
Deze middelen tegen grampositieve en gramnegatieve micro-organismen zullen inzetbaar zijn tegen luchtweginfecties in het algemeen en longontsteking in het bijzonder. Voorbeelden van deze laatste groep zijn moxifloxacine (reeds beschikbaar elders in Europa), clinafloxacine, gatifloxacine, gemifloxacine en sitafloxacine (klinisch ver ontwikkeld) en een aantal andere derivaten die nog aan het begin van hun klinische ontwik-

keling zijn (bijv. T-3811). Vele deskundigen beschouwen de fluorchinolonen als reserve-antibiotica gezien hun therapeutisch (breedspectrum) profiel. Sommige deskundigen zijn voorstander van ruime inzetbaarheid van deze middelen als eerstelijns middelen bij buiten het ziekenhuis opgelopen infecties, omdat deze middelen penicillinen of cefalosporinen en macrolide of doxycycline kunnen vervangen bij infecties veroorzaakt door zowel de gevoelige als resistente micro-organismen. De gevolgen voor de volksgezondheid van ondoordacht ruim gebruik van deze middelen, zoals snelle resistentie-ontwikkeling door bijvoorbeeld stafylokokken, pseudomonas en enterokokken, zijn echter onvoldoende bekend.

Glyco-/lipopeptide antibiotica
Glyco-/lipopeptide antibiotica (verwant aan vancomycine), zoals LY 333328 en daptomycine, zijn in een vroeg stadium van de klinische ontwikkeling (fase 2). Hun potentiële waarde is vooral gelegen in de activiteit tegen infecties veroorzaakt door meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*, vancomycine-resistente enterokokken, multi-resistente grampositieve micro-organismen en penicilline-resistente pneumokokken (Péchère, 1999; Moellering, 2000).

Bij de nieuwe klassen van middelen gaat het om de volgende ontwikkelingen:

Oxazolidinonen en streptograminen
De oxazolidinonen (zoals linezolid) zullen naar verwachting spoedig beschikbaar komen (over 1-2 jaar). Van de streptograminen werd recent (februari 2000) het eerste product geregistreerd voor nosocomiale pneumonie, bestaande uit een combinatie van dalfopristine en quinupristine. Deze middelen zijn actief tegen pneumokokken, stafylokokken en vancomycine-resistente micro-organismen en zij behoren net zoals vancomycine tot de reservemiddelen. Hun klinische waarde zal liggen bij en moet behouden worden voor ernstige infecties die niet goed te behandelen zijn met de standaard-antibiotica, in het bijzonder bij gehospitaliseerde patiënten. Andere oxazolidinonen gericht tegen grampositieve micro-organismen zijn ook te verwachten (5-15 jaar), bijvoorbeeld eperezolid, thienyloxazolidinonen en pyridyloxazolidinonen.

Peptide antibiotica
De peptide antibiotica, zoals de protegrins, zullen waarschijnlijk over 3-10 jaar beschikbaar komen. Een voorbeeld is protegrin IB-367, dat is afgeleid van varkensleukocyten. Hun potentiële waarde is gelegen in activiteit tegen *Pseudomonas* infecties, meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*, vancomycine-resistente enterokokken en 'multi-drug'-resistente gramnegatieve micro-organismen. Patiënten met nosocomiale pneumonie en cystische fibrose zullen waarschijnlijk de doelgroepen zijn.

Antimycobacteriële middelen
Antimycobacteriële middelen werkzaam tegen *Mycobacterium tuberculosis* zijn ook in ontwikkeling, bijvoorbeeld enkele nitroimidazopyranen- en nitroimidazol-analoga (Bryskier, 1998). De activiteit tegen multi-resistente stammen van *Mycobacterium tuberculosis* is of niet aanwezig of niet onderzocht. Zij zijn nog in een zeer vroeg stadi-

um van hun ontwikkeling. Het is niet duidelijk of ze ooit de markt zullen bereiken met zo'n activiteitsprofiel. Ten aanzien van nieuwe middelen tegen *Pneumocystis carinii* pneumonie die vooral bij immuungecompromitteerde patiënten voorkomt, zijn de vooruitzichten wellicht gunstiger. Enkele middelen zijn in een vroeg stadium van hun preklinisch-klinische ontwikkeling, bijv. GM 237.354, DB 289 en DB 290 en komen mogelijk binnen 15 jaar beschikbaar.

Middelen tegen schimmelinfecties
Een aantal ontwikkelingen is ook gaande ten aanzien van middelen tegen schimmelinfecties, in het bijzonder pulmonaire aspergillosis (Bryskier, 1998). Tot de kansrijke nieuwe middelen tegen dit pathogeen behoren echinocandine-derivaten en nieuwe triazolderivaten (bijvoorbeeld voriconazol), die mogelijk binnen 2-5 jaar beschikbaar komen.

Genetisch onderzoek
Tenslotte zal het thans gaande onderzoek over verdere ontrafeling van het humane genoom op de lange duur (15-20 jaar) mogelijkheden genereren binnen het brede terrein van farmacogenetisch onderzoek, onder andere van meer geïndividualiseerde, veilige en actieve geneesmiddelen tegen een bepaalde aandoening. Daarnaast zullen nieuwe aangrijpingspunten voor nieuwe anti-infectiva worden verkend en ontwikkeld, die niet interfereren met de normale menselijke fysiologie.

Concluderend kan worden gesteld dat beheersing van het resistentierisico door interventies samen met de inspanningen van de farmaceutische industrie om continu nieuwe middelen te ontwikkelen tegen resistente micro-organismen, de kans op falende behandeling en onbehandelbare infecties zullen reduceren in het komende decennium.

13.2 Toekomstige farmacotherapie bij longontsteking: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht. Behalve om de mogelijke effecten op behandeling van longontsteking gaat het om de toekomstige mogelijkheden om longontsteking te voorkómen via vaccinatie en preventie van longontsteking als complicatie van griep. Andere vormen van preventie van longontsteking liggen op het terrein van voorkómen van besmetting (sauna's, tentoonstellingen, ziekenhuizen, en dergelijke). Recent zijn er sterke aanwijzingen gekomen dat roken voor gezonde volwassenen beneden 65 jaar de belangrijkste risicofactor is voor een invasieve pneumokokkeninfectie, zowel bij rokers, ex-rokers als passieve rokers. Roken verhoogt de vatbaarheid voor respiratoire virussen door vergemakkelijking van

de binding van *S. pneumoniae* aan de cellen van de farynx (keelholte), beschadiging van lokale afweermechanismen door verstoring van de slijmvorming en vergroting van de doorlaatbaarheid van het respiratoire epitheel (Nuorti et al., 2000; Sheffield & Root, 2000).

De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van longontsteking kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor longontsteking zijn met name de extramurale farmaceutische zorg en de ziekenhuiszorg van belang. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren. Zo zouden de totale kosten van zorg bij longontsteking enigszins gunstiger kunnen uitvallen indien een goede en snelle diagnostische bacteriële test beschikbaar komt (urinetest), waardoor een juiste behandeling sneller kan worden ingezet en complicaties kunnen worden voorkómen. Dergelijke ontwikkelingen vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim.

13.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. De incidentie van longontsteking is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 13.2*).

Tabel 13.2: Incidentie[a] longontsteking (per 1.000 per jaar) naar leeftijd en geslacht; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
Mannen	12,79	2,83	3,74	5,74	16,18	29,82
Vrouwen	10,24	2,35	3,52	4,97	10,73	19,36

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Nationale Studie NIVEL, Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen en Transitieproject).

Het absoluut aantal gevallen van longontsteking in 1999 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 13.2* en de bevolkingsopbouw in 1999 (zie *bijlage 7*) en bedraagt circa 114.000 (ruim 60.000 bij mannen en bijna 54.000 bij vrouwen). Het is niet bekend in hoeverre deze gegevens zijn ‘vervuild’ met misclassificaties van acute brochi(oli)tis. Sedert 1980 is de incidentie van longontsteking vrij constant (gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen).

In 1998 overleden 5.981 personen aan longontsteking inclusief acute bronchi(oli)tis (zie *tabel 13.3*). De sterfte aan acute bronchi(oli)tis is verwaarloosbaar (een tiental personen per jaar).

Tabel 13.3: Sterfte aan longontsteking (inclusief acute bronchi(oli)tis) in de periode 1980-1998 naar geslacht, absoluut en per 100.000 personen; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1990 (Bron: CBS-Doodsoorzakenstatistiek, gegevens bewerkt door RIVM).

Jaar	Absoluut		Gestandaardiseerd per 100.000	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
1980	1.285	1.557	19,90	29,96
1985	1.501	1.904	21,81	29,85
1990	1.437	2.086	19,45	27,58
1995	2.185	3.047	27,53	35,81
1996	2.340	3.209	29,03	37,09
1997	2.452	3.309	29,93	37,64
1998	2.491	3.490	29,78	39,03

De gestandaardiseerde sterfte aan longontsteking is vanaf 1980 toegenomen, met een daling in de jaren 1987-1992, zowel bij mannen als vrouwen. De gestandaardiseerde sterfte onder de 0-4 jarigen is in de gehele periode 1980-1998 gedaald.

De kosten van zorg voor patiënten met longontsteking zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze kosten geschat op 384 miljoen gulden, inclusief acute bronchi(oli)tis. Dit komt overeen met 0,6% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. In *tabel 13.4* zijn de kosten onderverdeeld naar zorgsector en geslacht.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Tabel 13.4: Kosten van gezondheidszorg voor patiënten met longontsteking (incl. acute bronchi(oli)tis) in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	1,8	1,0	2,8
- verpleegdagen	102,0	72,0	174,0
- polikliniek	34,6	19,4	54,0
Categorale ziekenhuizen	0,8	0,6	1,4
Huisartsenzorg	24,6	26,1	50,7
Paramedische zorg	1,3	1,0	2,3
Extramurale farmaceutische hulp	51,7	43,7	95,4
Ambulancevervoer	1,8	1,4	3,2
Totaal	*218,6*	*165,2*	*383,8*

13.2.2 Gevolgen voor de incidentie van longontsteking

Preventie en behandeling van influenza

Er zijn weinig gegevens over longontsteking als complicatie van influenza (griep). Over het toekomstig gebruik en het effect van antivirale middelen (neuraminidaseremmers) bij de behandeling en profylaxe van griep is geen overeenstemming tussen de geraadpleegde deskundigen. Enerzijds wordt verwacht dat deze middelen ruime toepassing zullen krijgen, met name in risicovolle settings (zoals verzorgings- en verpleeghuizen na een griepuitbraak), anderzijds wordt van de therapeutische toepassing niet veel verwacht gezien het beperkte effect op de duur van de griepepisode en de bijwerkingen van zanamivir, dat per inhalatie wordt toegediend. Zanamivir kan bronchospasmen en achteruitgang van de longfunctie veroorzaken bij patiënten met astma, COPD of emfyseem (Geneesmiddelen Bulletin, 2000). De geraadpleegde deskundigen wijzen er op dat zanamivir zelfs longontsteking tot gevolg kan hebben. De orale neuraminidaseremmer oseltamivir lijkt veiliger te zijn (Treanor et al., 2000). De reductie in de frequentie van secundaire complicaties lijkt bij toepassing bij gezonde volwassenen en degenen met milde astma even groot met zanamivir als met oseltamivir (Treanor et al., 2000). Het gebruik van neurominidaseremmers kan tevens de noodzaak van antibiotica verminderen. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft echter een waarschuwing doen uitgaan dat er patiënten overleden zijn aan ernstige bacteriële complicaties van influenza, die alleen antivirale middelen kregen en niet de noodzakelijke antibacteriële therapie (Wenzel, 2000).

Het is nog niet bekend wat het effect van neuraminidaseremmers is bij immuungecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld na transplantaties). Volgens de geraadpleegde experts worden ze nu toegepast ‘bij gebrek aan beter’.

Griepvaccinatieprogramma’s, in de toekomst mogelijk gecombineerd met pneumokokkenvaccinatie, zijn veel belangrijker dan de neuraminidaseremmers in verband met longontsteking als complicatie van griep. Thans krijgt 60-70% van de 65-plussers jaarlijks het griepvaccin. Onder de huidige omstandigheden voorkomt influenzavaccinatie griep bij gezonde volwassenen in 70-90%, maar voor ouderen en risicogroepen zijn de percentages veel lager (Van Loon et al., 2000).

Pneumokokkenvaccinatie

De toepassing van pneumokokkenvaccinatie is tot op heden gering. Geschat wordt dat minder dan 1% van de 65-plussers gevaccineerd werd in de periode 1994-1998 (Postma et al., 2000). De case-fatality bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een invasieve pneumokokkeninfectie bedroeg ruim 17% in de periode 1995-1997. Een kosteneffectiviteits-analyse voor vaccinatie van alle 65-plussers is recent uitgevoerd (Postma et al., 2000). De kosten van vaccinatie van alle 65-plussers worden geschat op ongeveer 113 miljoen gulden. Het ‘baseline scenario’ dat gebaseerd is op dit cijfer voor de case-fatality, een besparing op de ziekenhuisligdagen van 50% (niet-intensive care), geen discontering van gewonnen levensjaren, discontering van investeringen met 4%, een gemiddelde effectiviteit van het vaccin van 64% en de bovengenoemde kosten van vac-

cinatie, resulteert in netto kosten per gewonnen levensjaar van 22.220 gulden (met een 90% betrouwbaarheidsinterval van 19.840-25.080 gulden per gewonnen levensjaar). Of dit als kosten-effectief bestempeld kan worden is moeilijk te zeggen omdat hiervoor geen vaste grens is. Elders wordt wel de grens van 40.000 gulden per gewonnen levensjaar gehanteerd (bijvoorbeeld CBO, 1998).

Het huidige vaccin is een 23-valent polysaccharide vaccin. De 23 serotypen in het vaccin zijn verantwoordelijk voor ongeveer 80% van alle invasieve pneumokokkeninfecties (Postma et al., 2000, gebaseerd op pers. communicatie met het Referentie Laboratorium Amsterdam). De kosten-effectiviteit kan mogelijk gunstiger uitvallen indien betere pneumokokkenvaccins (geconjugeerde vaccins) beschikbaar komen (zie ook *hoofdstuk 3 in deel B*).

De Gezondheidsraad heeft een herziening van het advies over pneumokokkenvaccinatie uit 1982 (Gezondheidsraad, 1982) in voorbereiding.

13.2.3 Gevolgen voor de behandeling van longontsteking

Verbeterde breedspectrum fluorchinolonen

De geraadpleegde deskundigen spreken geen eenduidige toekomstverwachting uit over de plaats van deze groep antibiotica. Enerzijds verwacht men een ‘conservatief’ beleid (men stapt niet over op de nieuwe middelen). Anderzijds vraagt men zich af of er mogelijk toch een plaats is weggelegd voor deze groep nieuwe middelen, met name in de tweede lijn, namelijk voor moeilijk behandelbare nosocomiale pneumonieën. In ieder geval zal het aantal patiënten dat voor deze groep antibiotica in aanmerking komt relatief gering zijn.

Oxazolidinonen en streptograminen

Het toepassingsgebied voor deze middelen heeft betrekking op infecties met resistente micro-organismen. Indien resistentie-problematiek in de toekomst beperkt blijft (o.a. MRSA), is volgens de geraadpleegde deskundigen ook een beperkte toepassing van deze middelen te verwachten.

Peptide antibiotica

Hierbij gaat het om smal-spectrum antibiotica met een zeer gering toepassingsgebied. Volgens de geraadpleegde deskundigen is het effect op de volksgezondheid nihil.

Optimaliseren van de bestaande therapie door een actiever antibioticabeleid

Het aantal onbehandelbare longontstekingen vanwege resistentie is gering in Nederland, maar neemt wel enigszins toe.

Er wordt volgens de geraadpleegde experts in Nederland in het algemeen heel bewust en goed omgegaan met antibiotica. Elk ziekenhuis heeft hiervoor een formulari-

um. De in 1996 opgerichte Stichting Werkgroep Antibioticum Beleid (SWAB) onderzoekt momenteel bij de geneesmiddelen- en antbioticacommissies in ziekenhuizen het antibioticabeleid. Het is de bedoeling van de SWAB om de activiteiten in de toekomst uit te breiden richting eerste lijn (mondelinge informatie SWAB). Bij huisartsen is volgens de geraadpleegde deskundigen mogelijk nog enige verbetering te behalen wat betreft een terughoudender antibioticabeleid.

13.2.4 Gevolgen voor de sterfte

Er is geen goede verklaring voor de toegenomen sterfte (zie *tabel 13.3*). Deze kan in ieder geval niet worden toegeschreven aan toegenomen sterfte op hoge leeftijden. De toename heeft zich in alle 5-jaars leeftijdsklassen vanaf 35 jaar voorgedaan, zo blijkt uit de CBS-Doodsoorzakenstatistiek (gegevens tot en met 1998). Mogelijk dat de toename van invasieve pneumokokken-infecties een deel van de toegenomen sterfte verklaart. In de jaren 1996 en 1997 valt de toename van invasieve infecties met *Streptococcus pneumoniae* voor de leeftijdsklasse boven 65 jaar samen met relatief strenge winters. Het huidige niveau van invasieve pneumokokken-infecties is weer op dat van 1995 (De Neeling et al., 1999). Een andere mogelijke verklaring is dat er virulentere bacterie- en virusstammen zijn. Ook wordt erop gewezen dat de definitie van longontsteking niet eenduidig is, waardoor de doodsoorzakenstatistiek onnauwkeurig kan zijn. Anderzijds hebben zich recent geen classificatiewijzigingen voorgedaan.

Het is wellicht ook zo dat geen enkel nieuw antibioticum het globale sterftecijfer zal doen dalen, omdat het bij longontsteking met fatale afloop vaak gaat om uit de hand gelopen infecties door te laat onderkende longontsteking, te laat gestarte (juiste) behandeling of een virulente ziekteverwekker. De necrose (weefselsterfte) gaat verder terwijl de bacterie al dood is. Het gaat bovendien vaak om zeer kwetsbare patiënten in een terminaal stadium, waarbij sprake is van andere ernstige onderliggende morbiditeit.

De conclusie is dat met de nieuwe ontwikkelingen weliswaar het arsenaal aan antibiotica, waaruit de behandelaar kan kiezen aanzienlijk wordt vergroot, maar dat andere trends veel belangrijker zijn voor de incidentie van en sterfte aan longontsteking (virulentie influenza-virusstammen, griep- en pneumokokkenvaccinatie, terughoudend antibioticabeleid, en inzet van tijdige en juiste behandeling van longontsteking). Voor een betrekkelijk gering aantal moeilijk te behandelen patiënten zullen de nieuwe middelen een waardevolle aanvulling kunnen vormen.

13.2.5 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische zorg

Er zijn verschillende ontwikkelingen te noemen die van invloed zijn op de toekomstige kosten van extramurale farmaceutische hulp voor longontsteking. Er zal vaker worden overgegaan tot pneumokokkenvaccinatie. Enerzijds stijgen hierdoor de kosten, maar

anderzijds zal dit een daling van het volume aan antibiotica met zich kunnen brengen doordat de incidentie van longontsteking daalt. Hetzelfde geldt indien het bereik van het griepvaccinatieprogramma toeneemt.

De algemene trend dat bestaande geneesmiddelen voor een bepaalde indicatie door nieuwere, duurdere geneesmiddelen worden vervangen, zal naar verwachting ook gelden voor de antibiotica (zie hierna).

Het gebruik van de neuraminidaseremmer zanamivir heeft op dit moment geen consequenties voor de extramurale farmaceutische zorg omdat dit middel niet in het vergoedingenpakket is opgenomen, nadat het College voor zorgverzekeringen hierover een negatief advies heeft uitgebracht (CFH, 2000). Er worden wel kosten gemaakt in het kader van het voorschrijven van dit middel door de huisarts.

Een effect van de ontwikkeling van meer orale anti-bacteriële middelen is dat daardoor patiënten gemakkelijker in de thuissituatie kunnen worden behandeld. De kosten hiervan drukken dan wel op het extramuraal geneesmiddelenbudget. Mogelijk wordt ook parenterale behandeling van bacteriële infecties in de thuissituatie gangbaar, zoals in Italië al het geval is (Esposito, 2000).

Ziekenhuiszorg

De in het ziekenhuis gebruikte geneesmiddelen vallen onder het budget van de ziekenhuizen. In Nederland ontbreken tot op heden landelijke volume- en kostengegevens over farmaceutische hulp in de tweede lijn. Per 1 januari 2000 is de registratie van geneesmiddelengebruik in ziekenhuizen op landelijk niveau gestart. Evenals bij de registratie van het extramuraal geneesmiddelengebruik het geval is, is deze niet gekoppeld aan indicatiegegevens.

Er zijn wel enkele specifieke onderzoeken van bijvoorbeeld individuele ziekenhuisapothekers naar het intramuraal geneesmiddelengebruik, zoals de studie van Janknegt et al. (2000) naar het antibioticagebruik in Nederlandse ziekenhuizen. Het gebruik van antibiotica nam toe van 37,2 DDD per 100 ligdagen in 1991 naar 42,5 DDD per 100 ligdagen in 1996. Eén van de mogelijke verklaringen hiervoor is de daling van de gemiddelde ligduur, die in deze periode met meer dan 10% afnam. Dit kan inhouden dat de bedden relatief vaker bezet zijn door patiënten met acute ziekten. Volgens de geraadpleegde deskundigen draagt ook de trend dat eerder op orale middelen wordt overgegaan bij aan deze verkorting van de opnameduur. Een toenemend aanbod van orale antibiotica zal dit beleid vergemakkelijken. De geraadpleegde deskundigen wijzen voorts op de trend naar gebruik van steeds duurdere middelen.

Janknegt et al. vonden de grootste toename van het gebruik bij het combinatiepreparaat amoxicilline/clavulaanzuur, waarvan het volume toenam van 3,9 DDD in 1991 naar 12,5 DDD per 100 ligdagen in 1996. Eén van de redenen daarvan is dat amoxicilline vervangen is door dit combinatiepreparaat voor de behandeling van respiratoire infecties. Ook het gebruik van de cefalosporinen cefotaxime, ceftazidime en ceftriaxone verdubbelde bijna (van 0,4 DDD naar 0,7 DDD per 100 ligdagen). Dit kon niet alleen aan de behandeling van longontsteking worden toegeschreven, maar ook aan toenemend gebruik ten behoeve van chirurgische profylaxe (Janknegt et al., 2000).

De conclusie voor de organisatie van de gezondheidszorg is dat er mogelijk een verdere extramuralisatie kan plaatsvinden (zorg in de thuissituatie in plaats van in het ziekenhuis). De gemiddelde kosten van zorg per patiënt met longontsteking nemen hierdoor af. Hier staat tegenover dat er een relatief geringe verschuiving zal plaatsvinden in het gebruik richting nieuwe en waarschijnlijk duurdere antibiotica, met name voor moeilijk te behandelen nosocomiale pneumonieën.

Literatuur

Anonymus. The Medical Letter 1999a; 41: 91-93.

Anonymus. Tackling antimicrobial resistance. DTB 1999b; 37: 9-16.

Bergan T, Gaustad P, Hoiby, Berdal BP et al. Antibiotic resistance of pneumococci in Norway. Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 77-81.

Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Hoepelman IM, Stobberingh EE. Beademingspneumonie; controversen over diagnostiek, pathogenese, therapie en preventie. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 726-730.

Bryskier A. Novelties in the field of anti-infectives in 1997. Clin Infect Dis 1998; 27: 865-883.

CBO (Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing). Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasmacholesterol-concentratie. Consensus Cholesterol. Tweede herziening april 1998. Utrecht: CBO, 1998.

CFH (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen). CFH-rapport 00/04. Cisapride (Prepulsid®) en zanamivir (Relenza®). Amstelveen: CVZ, 2000.

Cox NJ, Hughes JM. New options for the prevention on influenza (editorial). N Engl J Med 1999; 341: 1387-1388.

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.

Davies TA, Dewasse BE, Jacobs MR, Appelbaum PC. In vitro development of resistance to telrithromycin (HMR 3647), four macrolides, clindamycin, and pristinamycin. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 414-417.

Degener JE. De gevolgen van bacteriële resistentie tegen antibiotica. Gebu 1999; 33: 61-65.

Donowitz GR, Mandell GL. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R (eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases (4th edition). New York, Edinburgh, London etc.: Churchill Livingstone, 1995: 619-637.

Endtz HP, Dijk WC van, Verbrugh HA, MASTIN Study group. Comparative in-vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalised patients in The Netherlands. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 149-156.

Esposito S. Outpatient parenteral treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend? J Antimicrob Chemother 2000; 45: 724-727.

Finch RG en Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Drugs 1998; 55: 31-45.

Finch RG. Pneumonia: The impact of antibiotic resistance on its management. Microb Drug Resist 1995; 1: 149-158.

Fine MJ, Smith MA, Caeson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996; 275: 134-141.

Geneesmiddelen Bulletin 2000; 34 (4): 48.

Gezondheidsraad. Advies inzake pneumococcenimmunisatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1982.

Goettsch WG, Goossens H, Neeling AJ de, Sprenger MJW. Infecties en bacteriële resistentie in de open bevolking. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1296-1299.

Gopal Rao G. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. Drugs 1998; 55: 323-330.

Gyssens ICJ, Kullberg BJ, Meer JWM van der. Klinische effecten en kosten van verbeterd antibioticabeleid. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 2361-2364.

Hancock REW. Peptide antibiotics. Lancet 1997; 349: 418-422.

Hawkey PM. Action against antibiotic resistance: no time to lose. Lancet 1998; 351: 1298-1299.

Janknegt R, Oude Lashof A, Gould IM, Meer JWM van der. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 251-256.

Kasteren MEE van, Wijnands WJA, Stobberingh EE, Janknegt R, Verbrugh HA, Meer JWM van der. Optimaliserenvan het antibioticabeleid in Nederland 1. De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Ned Tijdschr Geneeskd 1998, 142: 949-951.

Loon FPL van, Voordouw ACG, Simonian S, Koopmans P. Griepremmers in kritisch perspectief. Ned Tijdschr Geneeskd 2000, 144: 165-167.

Low DE, Scheld WM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. JAMA 1998; 279: 394-395.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Mandell LA. New treatment options for pneumonia. Infections in Medicine 1998; 15 (suppl. E): 34-45.

Moellering RC Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. Ann Intern Med 1999; 130: 156-157.

Moellering RC Jr. Gram-positive resistance: what do we do? 10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Stockholm, May 2000 (Abstract Tul 9-4).

Neeling AJ de, Pelt W van, Hol C, et al. Temporary increase in incidence of invasive infection due to *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands. Clin Inf Dis 1999; 29: 1579-1580.

Niederman SM. Community-acquired pneumonia: defining the problem. Infections in Medicine 1998; 15 (suppl. E): 11-19.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette Smoking and Invasive Pneumococcal Disease. N Engl J Med 2000; 342: 681-689.

Péchère JC. Current and future management of infections due to meticillin-resistant staphylococci: the role of quinusipristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Topic A): 11- 18.

Periti P. Introduction: Cephalosporin generations. J Chemotherapy 1996; Suppl. 2: 3-6.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Postma MJ, Heijnen MLA, Jager JC. Cost-effectiveness Analysis of Pneumococcal Vaccination for Dutch Elderly. Pharmaco-Economics (in press).

Richard MP, Gil Aguado A, Mattina R, et al. Sensitivity to sparfloxacin and other antibiotics, of streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis strains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a European multicentre study. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 207-214.

Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Universeel influenzavaccin nog ver weg. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 2305-2307.

Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. JAMA 1997; 278: 944-945.

Sevins F, Prins JM, Koopmans P, et al. Vroege omzetting van intraveneuze naar orale antibiotica bevorderd door invoering van een richtlijn in een opleidingsziekenhuis. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 2364-2374.

Sheffield JVL, Root RK. Smoking and Pneumococcal Infection. N Engl J Med 2000; 342: 732-734.

Sprenger MJW, Bootsma PA, Reintjes R. Surveillance van infectieziekten in de Europese Unie. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 2418-2423.

Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. for the US Oral Neuraminidase Study Group. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 1016-1024.

Veenhoven RH, Berg YLF van den, Schilder AGM, Dhooge IJM, Rijkers GT, Sanders, EAM. Vaccinatie tegen otitis media acuta. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 931-934.

Verbrugh HA. Surveillance van infectieziekten in Europa; meer dan een communicatiemiddel voor nationale instituten. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 2388-2390.

Vogel F. A guide to the treatment of lower respiratory tract infections. Drugs 1995; 50: 62-72.

Wenzel RP. Expanding the Treatment Options for Influenza. JAMA 2000; 283: 1057-1059.

14 ASTMA EN COPD

Samenvatting

De ziektebeelden astma, chronische bronchitis en emfyseem werden tot voor kort aangeduid met de overkoepelende term CARA. Op basis van nieuwe inzichten worden momenteel twee groepen onderscheiden: astma en COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease).

Op den duur kan astma overgaan in chronische bronchitis om te eindigen in emfyseem. Aan de basis van deze progressie ligt een vicieuze cirkel. Exacerbaties van de ziekte veroorzaken beschadigingen van het longweefsel dat ten gevolge van deze beschadigingen telkens gevoeliger wordt voor allerlei nieuwe prikkels.

De huidige beschikbare geneesmiddelen voor astma en COPD zijn grofweg in te delen in drie groepen: luchtwegverwijders, ontstekingsremmers en overige middelen.

Wat betreft de beoogde effecten van de therapie kan een onderscheid worden gemaakt in symptomatische en profylactische therapie. Bij de symptomatische therapie staat de luchtwegverwijding op de voorgrond; hiervoor zijn de meest toegepaste middelen de ß2-sympathicomimetica. Bij de profylactische therapie of onderhoudstherapie staat de ontstekingsremming op de voorgrond, waarvoor de inhalatie-corticosteroïden de meest toegepaste middelen zijn.

In de komende 10 jaar worden de volgende ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor astma voorzien:

- Betere preventie (o.a. door vaker pneumokokken- en griepvaccinatie toe te passen).
- Betere toepassing van bestaande middelen (door combinatiepreparaten en verbeterde inhalatiehulpmiddelen).
- Nieuwe klassen van middelen met gecombineerde werking (ontstekingsremming en bronchusverwijding): antileukotriënen en fosfodiësterase remmers.

Op de lange termijn kan karakterisering van de patiënt op genniveau een betere diagnosestelling mogelijk maken. Ook zijn er vele klassen van nieuwe middelen te identificeren, waarvan sommige daadwerkelijk op de ziekte ingrijpen en niet alleen de symptomen reduceren. De kans op een succesvolle vorm van gentherapie is niet groot omdat veel verschillende genen en omgevingsfactoren een rol spelen bij astma.

Voor COPD zijn de toekomstverwachtingen voor de komende 10 jaar grotendeels overeenkomstig met die bij astma, maar er worden ook andere aangrijpingspunten onderzocht, zoals de Tumor Necrose Factor (TNF)-alpha, die mogelijk op lange termijn tot resultaat leiden.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de toekomstige farmacotherapie op de gezondheidstoestand van astma- en COPD-patiënten voor de komende twintig jaar zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal astmapatiënten per 1-1-2000 is geraamd op 176.800 en het aantal COPD-patiënten op 311.900. Bij astma is de verdeling van dit aantal over ernststadia als volgt: 85% licht/matig (klachtenvrij met of zonder onderhoudsmedicatie) en 15% ernstig (niet klachtenvrij ondanks onderhoudsmedicatie). Bij COPD is de verdeling: 60% licht/matig en 40% ernstig. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een wegingsfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten voor astma in 2000 op 14.100 en voor COPD op 98.000. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor astma-patiënten in 2020 slechts licht zijn gestegen tot 14.700 (omdat astma vooral bij kinderen voorkomt, zodat de vergrijzing geen rol speelt en alle overige omstandigheden gelijkblijvend). Bij COPD is deze stijging groter, namelijk tot 133.100 ziektejaarequivalenten.

De mogelijke effecten van de verschillende nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over de ernststadia en de wegingsfactoren. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Daardoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 voor astma uiteen van 11.000 tot 14.700 en bij COPD van 122.400 tot 133.100 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). Verbeteringen in de farmacotherapie kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling dus ruim compenseren bij astma, maar bij COPD slechts gedeeltelijk. Deze afname in de groei van de ziektelast bij astma wordt voornamelijk veroorzaakt door de toepassing van nieuwe middelen met een gecombineerde bronchusverwijdende en ontstekingsremmende werking. Bij COPD hebben vooral de betere toepassing van bestaande middelen, het inzetten van inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten effect.

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht.

Geconcludeerd kan worden dat een aantal van de middelen die in de toekomst op de markt gaan verschijnen voor de medicamenteuze therapie van astma en COPD bestaande therapieën zullen gaan vervangen, andere zullen worden toegevoegd aan de huidige therapie. Er zal gemiddeld sprake zijn van een toename in het volume aan farmaceutische zorg per patiënt en hiermee ook een toename in de kosten.

Doordat naar verwachting relatief meer patiënten met behulp van de nieuwe middelen beter behandeld kunnen worden, zal de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg die hiermee gemoeid is op termijn af kunnen nemen. De toenemende kosten in de farmaceutische zorg zullen dus (deels) gecompenseerd worden door de afname in kosten in andere zorgsectoren.

14.1 Farmacotherapie bij astma en COPD: huidige situatie en toekomstverwachtingen

E. Putman

14.1.1 Inleiding

De ziektebeelden astma, chronische bronchitis en emfyseem werden tot voor kort aangeduid met de overkoepelende term CARA. Een strikte scheiding tussen de drie aandoeningen is vaak moeilijk aan te brengen. Op basis van nieuwe inzichten in de pathofysiologie van de luchtwegobstructie tijdens uitademing worden momenteel twee groepen onderscheiden: astma en COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). De belangrijkste kenmerken van deze ziektebeelden zijn diffuse luchtwegvernauwing en ontsteking. COPD houdt zowel chronische bronchitis, klinisch gekenmerkt door hoesten en opgeven van sputum, als emfyseem in, een aandoening die gekenmerkt wordt door verlies aan longweefsel (Rijcken & Postma, 1997). Globaal kan gesteld worden dat astma zich vooral afspeelt in de grote luchtwegen en dat de luchtwegobstructie reversibel is. Bij COPD zijn de kleine luchtwegen en de longblaasjes (alveoli) aangedaan en is de luchtwegobstructie irreversibel.

Kenmerkend voor astma is dat het ontstekingsproces met name gelokaliseerd is in de wand van de centrale luchtwegen. Voornamelijk mestcellen en eosinofiele granulocyten zijn betrokken bij de ontstekingsreactie. De mate van ernst van astma hangt vaak samen met de mate van ontsteking, bronchiale hyperreactiviteit en bronchoconstrictie. Factoren die exacerbaties kunnen uitlokken zijn allergische- en niet-specifieke prikkels, inspanning, bepaalde medicijnen en virale factoren.

Op den duur kan astma overgaan in chronische bronchitis om te eindigen in emfyseem. Aan de basis van deze progressie ligt een vicieuze cirkel. Exacerbaties van de ziekte veroorzaken beschadigingen van het longweefsel dat ten gevolge van deze beschadigingen telkens gevoeliger wordt voor allerlei nieuwe prikkels (STG, 1993).

Bij COPD treedt chronische obstructie van de perifere (kleine) luchtwegen op. COPD-patiënten hebben een verstoorde slijmproductie. Tevens vindt er in de luchtwegen een chronische ontstekingsreactie plaats waarbij macrofagen en neutrofiele granulocyten betrokken zijn. Er treedt enzymatische afbraak van het longparenchym (weefsel) op, waardoor de long aan elasticiteit verliest. Samen met de chronische luchtwegobstructie leidt dit tot een verhoogde ademarbeid. De schade aan het longparenchym is

irreversibel. Virale of bacteriële infecties kunnen exacerbatie van COPD veroorzaken. Allergische prikkels spelen hierbij geen rol.

De belangrijkste determinanten (beïnvloedende factoren) van COPD zijn roken, luchtverontreiniging (met name blootstelling aan ultra fijne partikels) en een erfelijke enzymdeficiëntie. COPD komt vooral op latere leeftijd tot uiting, astma begint vaak op jonge leeftijd. De determinanten van astma zijn: roken, luchtverontreiniging (m.n. uitstoot van dieselmotoren en ultra fijne partikels in de nabijheid van drukke verkeerswegen), allergenen (huisstofmijt, pollen en dieren), genetische factoren (kinderen van allergische ouders hebben een verhoogde kans op 'allergisering' en astma) en etniciteit (kinderen van allochtone ouders hebben minder vaak luchtwegklachten dan kinderen van autochtone ouders). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de allergisering toeneemt. Eén van de theorieën is dat dit het gevolg is van een afnemende infectiedruk door grotere hygiëne en vaccinatie. Hierdoor zou het afweersysteem van jonge kinderen te weinig geprikkeld worden en te weinig aangezet worden tot cellulaire afweer. Of er inderdaad sprake is van een toegenomen allergisering in de bevolking is niet geheel duidelijk omdat tegelijkertijd sprake is geweest van een grotere alertheid en verbeterde opsporing van astma, met name bij jonge kinderen.

Lange tijd is sprake geweest van een onderdiagnostisering van astma en COPD (STG, 1993). Tegenwoordig vindt er in het algemeen een betere behandeling plaats in een vroegtijdiger stadium, waardoor het optreden van ernstig irreversibel longlijden en van ernstige vormen van COPD op oudere leeftijd zal verminderen (Rijcken & Postma, 1997). Er is echter nog steeds sprake van onderdiagnostisering van astma en COPD.

De behandeling van astma en COPD

Daar de oorsprong van het ziekteproces bij astma en COPD verschillend is, is de behandeling van de beide ziektebeelden ook verschillend. Bij astma zijn de streefdoelen: geen of weinig klachten, een acceptabele nachtrust, normale dagelijkse activiteiten en het bereiken van een optimale longfunctie. De streefdoelen bij COPD zijn: verminderen van de klachten, verbeteren van het inspanningsvermogen, verbeteren van de longfunctie, voorkomen van exacerbaties en verbeteren van de kwaliteit van het leven.

In de behandeling van astma kan men een onderscheid maken tussen medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling. De niet-medicamenteuze behandeling bestaat vooral uit preventie, niet roken en het contact met provocerende allergische factoren vermijden. Bij de medicamenteuze behandeling van astma wordt de therapie bepaald door de ernst van de astma en de frequentie en ernst van de klachten. De behandeling kan bestaan uit symptomatische therapie met bronchusverwijders, preventieve of onderhoudstherapie met ontstekingsremmers of uit een combinatie van beide.

Evenals bij astma is er een medicamenteuze en een niet-medicamenteuze behandeling van COPD mogelijk. Bij COPD ligt het accent heel sterk op preventieve maatregelen die verdere schade aan de luchtwegen en longen voorkomt. Deze zijn: stoppen met roken, voorkomen van blootstelling aan luchtverontreiniging (fijn stof) en verminderen van de kans op luchtweginfecties (bijvoorbeeld door vaccinaties). De medicamenteuze behandeling richt zich in eerste instantie op het verminderen van de bronchusobstructie.

14.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De huidige beschikbare geneesmiddelen voor astma en COPD zijn grofweg in te delen in drie groepen: luchtwegverwijders, ontstekingsremmers en overige middelen. Een meer nauwkeurige indeling gaat uit van zeven groepen:

- β_2-Sympathicomimetica: luchtwegverwijders, kort- en langwerkend;
- inhalatiecorticosteroïden en orale corticosteroïden: ontstekingsremmers; ook ter vermindering van hyperreactiviteit;
- cromoglicinezuur en verwante verbindingen: met name ter voorkoming dan wel vermindering van hyperreactiviteit;
- xanthinederivaten: langwerkende luchtwegverwijders;
- antihistaminica: beperkte bronchusverwijding van enkele middelen met een anticholinerg effect;
- parasympathicolytica: enkele stoffen uit deze groep hebben een luchtwegverwijdend effect;
- antileukotriënen: grijpen in op belangrijke ontstekingsmediatoren bij astma.

Wat betreft de beoogde effecten van de therapie kan een onderscheid worden gemaakt in symptomatische en profylactische therapie (Commissie Farmacotherapie, 1996). Bij de symptomatische therapie staat de luchtwegverwijding op de voorgrond. De meest toegepaste middelen daarvoor zijn de ß$_2$-sympathicomimetica (de β_2-receptoren zijn verantwoordelijk voor de bronchusverwijding; daarnaast zijn er β_1-receptoren die invloed hebben op het hart). De introductie van de β_2-sympathicomimetica salmeterol en formoterol heeft een grote invloed gehad op de behandeling van astma/COPD. Deze middelen ontspannen de gladde spieren van de luchtwegen en bieden bescherming tegen luchtwegvernauwende (bronchoconstructieve) prikkelingen. Wanneer alleen incidenteel klachten optreden worden β_2-sympathicomimetica als monotherapie gebruikt. Zij zijn vooral geschikt voor het couperen van een aanval van benauwdheid. Wanneer de patiënt meer dan een maal per dag een kortwerkende bronchusverwijder nodig heeft, dient tevens een ontstekingsremmer te worden gebruikt.

Bij de profylactische therapie of onderhoudstherapie staat de ontstekingsremming op de voorgrond. De belangrijkste groep middelen daarvoor zijn de inhalatie-corticosteroïden. Lokale toediening van corticosteroïden heeft belangrijke voordelen boven systemische (orale) toediening. Het gebruik van inhalatievormen van corticosteroïden maakt het mogelijk veel lagere doseringen dan bij systemische toediening te gebruiken. Bij sommige patiënten zijn oraal toegediende corticosteroïden nog steeds nodig om de astma onder controle te houden. Orale corticosteroïden worden bij ernstige exacerbaties in de vorm van stootkuren toegepast. Bij ernstige exacerbaties worden – vaak onterecht - ook wel antibiotica voorgeschreven (Schermer et al., 1997).

Cromoglicinezuur en nedocromil zijn van belang bij het voorkómen van allergische reacties. Vaak zijn deze middelen eerste keus bij kinderen omdat zij nog niet kunnen inhaleren, gebruik van corticosteroïden minder gewenst is en de allergie vaak op de voorgrond staat (STG, 1993). Echter in de nieuwe NHG-standaard hebben inhalatie-corticosteroïden de voorkeur boven cromoglicinezuur bij de behandeling van kinderen. Ketotifen en deptropine worden eveneens voornamelijk bij kinderen gebruikt die nog

geen geneesmiddel kunnen inhaleren. In de nieuwe NHG-standaard wordt het gebruik van ketotifen niet meer geadviseerd, omdat de eventuele werkzaamheid pas na 6-12 weken merkbaar is. Daarnaast wordt deptropine niet (meer) aanbevolen, omdat de werkzaamheid niet is onderzocht en het middel ernstige intoxicaties kan veroorzaken (Dirksen et al., 1998).

Theofyllines en xanthinederivaten zouden alleen moeten worden toegepast indien andere bronchusverwijders geen of onvoldoende effect hebben gezien de geringe therapeutische breedte en het frequent optreden van (soms ernstige) bijwerkingen (KNMP, 1997). De Commissie Farmacotherapie (1996) stelt dat theofyllines ongeschikt zijn voor de eerste lijn en dat het enige steekhoudende argument voor het voorschrijven van dit middel in de eerste lijn is, dat een recept herhaald wordt na voorschrift door de specialist.

Bij de behandeling van astma/COPD speelt het probleem van de bijwerkingen van zowel bronchusverwijders als ontstekingsremmers nog steeds een rol, zoals hoofdpijn, tremor, hartkloppingen, nervositeit, slapeloosheid, maagdarmstoornissen, misselijkheid, heesheid en geïrriteerde keel. De laatste decennia zijn de bijwerkingen wel duidelijk verminderd met het ter beschikking komen van de nieuwe generatie bronchusverwijders (β_2-sympaticomimetica) en de toediening van ontstekingsremmers door inhalatie in plaats van orale toediening (inhalatie-corticosteroïden).

Er is zeker sprake van therapie-ontrouw bij astma- en COPD-patiënten. Hieraan kunnen meerdere oorzaken ten grondslag liggen. Een van de oorzaken zijn de problemen met de inhalatietechnieken. De afgelopen jaren zijn verschillende toedieningssystemen voor inhalatietherapie ontwikkeld. Men probeert de problemen met de inhalatietechniek te verminderen door het gebruiksgemak en de effectiviteit van de toedieningssystemen te vergroten. Van oudsher zijn poederinhalatie, dosisaërosol en vernevelaar de drie bekende toedieningssystemen. Betrekkelijk nieuw zijn het gebruik van hulpstukken, verlengstukken en gezichtsmaskers. Welk systeem het meest geschikt is, hangt af van de situatie van de individuele patiënt: de aandoening (astma, chronische bronchitis of emfyseem), de ernst van de aandoening en de leeftijd. Belangrijk is een goede instructie aan de patiënt en/of zijn ouders. Deze instructie kan worden gegeven door huisarts, apotheker, praktijk- of apothekersassistente. In de praktijk blijkt dat het gebruik van de verschillende toedieningssystemen nog steeds op veel problemen stuit. Dit zou een belangrijke reden zijn voor de niet optimale therapietrouw.

Tekstblok 14.1 geeft meer details over de toepassing van de verschillende middelen bij de behandeling van astma en COPD.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij astma en COPD

Tabel 14.1 geeft een overzicht van de middelen die in de afgelopen decennia (tot medio 2000) zijn geregistreerd met (onder andere) de indicatie astma/COPD en die thans nog worden toegepast.

Tekstblok 14.1: Behandelingsschema's voor astma en COPD.

Voor de behandeling van astma wordt gebruik gemaakt van een 'stappenplan'. Bij intermitterende klachten of minder dan één keer per week inspanningsastma wordt een kortwerkend β_2-sympathicomimeticum voorgeschreven. Bij licht persisterende astma, meer dan één keer per week inspanningsastma of meer dan twee keer per dag inhalatie nodig gedurende 2-4 weken wordt aan het kortwerkend β_2-sympathicomimeticum een inhalatiecorticosteroïd toegevoegd. Bij matig persisterende of aanhoudende klachten wordt de dosis van de inhalatiecorticosteroïd verhoogd of een langwerkend β_2-sympathicomimeticum gegeven. Bij ernstig persisterende astma bestaat de behandeling uit een verhoogde dosis inhalatiecorticosteroïd plus een langwerkend β_2-sympathicomimeticum of ipratropiumbromide en eventueel een oraal corticosteroïd (Dirksen et al., 1998).

Voor het verminderen van de bronchusobstructie bij COPD worden anticholinergica en kortwerkende β_2-sympathicomimetica en eventueel theofylline ingezet. Langwerkende β_2-sympathicomimetica worden geadviseerd bij COPD-patiënten met nachtelijke klachten van kortademigheid en benauwdheid (dyspnoe). Bij aanhoudende klachten kunnen theofyllinepreparaten worden gebruikt. Een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroïden kan worden gegeven aan patiënten bij wie de COPD het gevolg is van progressief astma en voor patiënten met een snelle longfunctiedaling. Er zijn aanwijzingen dat een proefbehandeling met het mycolyticum acetylcysteïne bij patiënten met frequente exacerbaties het aantal exacerbaties vermindert. Verder kan er op artsenverklaring α_1-antitrypsine (een endogene elastaseremmer) gegeven worden.

De afgelopen jaren zijn veel meer werkzame stoffen geregistreerd, die inmiddels niet meer op de markt zijn of niet meer worden voorgeschreven vanwege de (ernstige) bijwerkingen of omdat er betere alternatieven voorhanden zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval met orciprinaline, epinefrine, isoprenaline, tretoquinol, isoetarine, cholinetheofyllinaat, oxyfenonium en het combinatiepreparaat daropyrin, zoals blijkt uit een vergelij-

Tabel 14.1: Geneesmiddelen voor de behandeling van astma en COPD met jaar van registratie (Bron: DAT-HUG-ACBG).

Sympathicomimetica	Jaar	Inhalatiecorticosteroïden	Jaar	Cromoglicinezuur en verwante verbindingen	Jaar
efedrine	[a]	beclomethason	1974	cromoglicinezuur	1969
salbutamol	1968	budesonide	1983	nedocromil	1987
terbutaline	1970	fluticason	1990		
fenoterol	1971				
rimiterol	1976				
salmeterol	1990				
formoterol	1992				
Xanthinederivaten		Antihistaminica		Parasympathicolytica	
theofylline	1977	ketotifen	1978	deptropine[b]	1966
aminofylline	1990	oxatomide	1981	ipratropiumbromide	1974
Antileukotriënen					
montelukast	1998				

a) al vóór 1950 op de markt.
b) van deptropine zijn geen geregistreerde producten meer op de markt. Deze stof wordt nog wel verwerkt in Deptropine Drank, welke niet is geregistreerd.

king van het Farmacotherapeutisch Kompas uit 1989 met dat uit 1999 (CPMC/ZFR, 1989; CPMC/ZFR, 1999).

Het geheel overziende kan worden gesteld dat - naast meer aandacht voor preventie - bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor astma/COPD in de afgelopen decennia twee trends van belang zijn geweest (STG, 1993):

- ontwikkeling van meer, betere en steeds specifieker werkende stoffen en
- een verschuiving van systemisch werkende naar locaal werkende middelen, die via steeds handzamer apparaten kunnen worden toegediend (inhalatie).

14.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn voor astma

Toekomstverwachtingen gaan uit van zowel verbeterde preventie als verbeterde medicamenteuze behandeling. Er zijn verschillende aangrijpingspunten voor verdere verbeteringen van de medicamenteuze behandeling van astma en COPD:

- betere toepassing van bestaande middelen door betere toediening en combinatie- therapieën van bestaande middelen;
- betere remmers van de ontstekingsreactie;
- betere bronchusverwijders;
- ontwikkeling van middelen die zowel ontstekingsremmende als bronchusverwijdende eigenschappen hebben.

Deze aangrijpingspunten komen ook aan de orde in de verschillende toekomstverkenningen die voor astma en COPD in de jaren 90 zijn uitgevoerd. Daarbij gaat het om scenariostudies in opdracht van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG, 1990; STG, 1993) en om de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 (Rijcken & Postma, 1997; Schermer et al., 1997). In deze paragraaf en de *paragrafen 14.1.4 - 14.1.6* komen de nieuwste inzichten en verwachtingen aan de orde, waarbij tevens de toekomstverwachtingen uit het verleden worden geëvalueerd.

Betere diagnosestelling

Enerzijds wordt verwacht dat de diagnostiek voor het onderscheid tussen astma en COPD verder wordt verfijnd (Schermer et al., 1997), maar anderzijds kondigen zich op korte en middellange termijn geen aanwijsbare technologische vernieuwingen aan in de diagnostiek (Rijcken & Postma, 1997). Voor de verfijning van het diagnostisch onderscheid tussen astma en COPD wordt bijvoorbeeld gekeken naar de bruikbaarheid van biomarkers in de uitademingslucht.

Betere preventie

Bij de preventie van astma ligt het accent op het voorkomen van exacerbaties door het reduceren van de blootstelling aan allergenen en het voorkomen van virale infecties. Pneumokokken- en influenzavaccinaties zijn hierbij doeltreffende hulpmiddelen en zullen in de toekomst mogelijk vaker worden toegepast.

Betere toepassing van bestaande middelen

De toekomstverwachting uit het STG rapport (1993) was dat combinatietherapie van (inhalatie)corticosteroïden en β_2-sympaticomimetica nog lange tijd de hoeksteen in de behandeling van astma/COPD zal blijven. Combinatietherapie neemt inderdaad nog steeds een belangrijke plaats in bij de behandeling van astma. Er wordt veel klinisch onderzoek gedaan naar therapieverbetering door nieuwe combinatiepreparaten (twee werkzame stoffen in één geneesmiddel). Uit dit soort onderzoek blijkt dat behandeling met corticosteroïden en β_2-sympaticomimetica een betere therapeutische respons geven dan monotherapie (Redington et al., 1998; Price et al., 1998). Dit heeft onder andere geleid tot de introductie in januari 1999 van het combinatiepreparaat van salmeterol en fluticason. Andere varianten zijn nog in ontwikkeling, bijvoorbeeld budenoside en formoterol. Een combinatiepreparaat van ipratropium en fenoterol bestaat al langer. Het combinatie preparaat van reproterol en natriumcromoglycaat kan op korte termijn op de markt komen. Nadeel van de combinatiepreparaten is dat individuele aanpassing van de verhouding tussen de werkzame stoffen niet mogelijk is. Het voordeel van combinatiepreparaten is dat ze een positief effect hebben op de therapietrouw.

Een tweede belangrijke ontwikkeling is de verbetering van de toediening van inhalatiepreparaten. Inhalatiepreparaten kunnen toegediend worden met dosisaërosolen, droogpoeder-inhalatoren of vernevelaars. Op korte termijn zullen meerdere soorten inhalatoren op de markt verschijnen, onder andere de draagbare vernevelaars. In dosisaërosolen worden, in verband met het uitbannen van CFK-gassen, de dragergassen steeds vaker vervangen door CFK-vrije gassen, zoals HFA. De formulering van salbutamol met HFA en beclometason met HFA hebben een kleinere deeltjesgrootte-verdeling en daardoor een hoge longdepositie, het aandeel van de werkzame stof dat de longen bereikt (50-60 % van de dosis).

De droogpoeder-inhalatoren worden steeds verder verbeterd, zowel technisch als chemisch. Er is veel aandacht voor ontwikkeling van specifieke hulpstoffen die de deeltjesgrootte van het geneesmiddel en dus de longdepositie beïnvloeden (Maa et al., 1999). De technische verbeteringen aan de inhalatoren dragen ook bij aan een betere deeltjesgrootte-verdeling en daardoor aan een betere longdepositie (Leach, 1998). De dosis-aërosolen met CFK als dragergas geven over het algemeen een longdepositie van 7-11% van de dosis (labelclaim). De dispositie van de diverse droogpoeder-inhalatoren loopt uiteen van 9-12%, respectievelijk 15-20% en bij een enkele nog wat hoger (Van der Moolen, 1998; persoonlijke communicatie P.N.R. Dekhuizen). In hoeverre deze verhoogde longdepositie klinisch relevant is, moet nog worden aangetoond.

Veel preparaten zijn inmiddels verkrijgbaar in 'multidose'-inhalatoren. Tevens worden elektronische onderdelen in de inhalators aangebracht die het apparaat gebruikersvriendelijk maken. Zo zijn er draagbare 'multidose' vernevelaars ontwikkeld, die een fijne nevel produceren zonder het gebruik van dragergassen zoals CFC en HFA. Voorlopige studies geven aan dat dergelijke inhalatoren zeer goede 'drug delivery'- eigenschappen hebben (Newman et al., 1996; Newman et al., 1998). In een recent onderzoek omschreven patiënten dit type inhalatoren als erg gebruiksvriendelijk (Chrystyn, 1999).

Verbeterde toediening en verhoogd toedieningsgemak kunnen de therapie en therapietrouw ten goede komen. Deze twee ontwikkelingen zullen op korte termijn de meeste invloed hebben op de astma/COPD-therapie.

Betere beheersing van de ontstekingsremming

Het STG-rapport uit 1993 ging ervan uit dat de toen voorziene nieuwe inhalatie-corticosteroïden fluticason en tipredane minder systemische bijwerkingen hebben. Fluticason is inderdaad begin jaren '90 op de markt gekomen. Men heeft in klinische studies echter nog niet aan kunnen tonen dat fluticason effectiever is dan budesonide of beclometason (Barnes, 1998) of wel dat het minder bijwerkingen heeft (Van der Moolen, 1998). Fluticason is in ieder geval kosten-effectiever dan budesonide (Steinmetz, 1998). De ontwikkeling van tipredane heeft niet geleid tot een registratie van dit middel in Nederland.

Verder richt het onderzoek zich voornamelijk op het remmen van het vrijkomen en het antagoneren van mediatoren betrokken bij het ontstekingsproces. Bij de in ontwikkeling zijnde stoffen kunnen duidelijke groepen aangegeven worden:

- Een aantal nieuwe steroïden is in ontwikkeling, bijvoorbeeld rofleponide palmitate. Deze nieuwe middelen kunnen op middellange termijn invloed hebben op de astmatherapie.
- De corticosteroïden triamcinolon en mometason zijn reeds op de markt voor de behandeling van allergische rhinitis (neusverkoudheid). Men probeert deze middelen ook voor de behandeling van astma op de markt te brengen. Bij de ontwikkeling van nieuwe corticosteroïden ligt het accent op stoffen met minder bijwerkingen. Men probeert dit te bereiken door de endocriene en de ontstekingsremmende werking van deze stoffen te scheiden.
- Er wordt ook onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van immunosuppressiva, zoals cyclosporine en methotrexaat, bij ernstige astma. Deze stoffen zouden een steroïde-sparend effect hebben. Klinische studies met methotrexaat lieten een gering steroïde-sparend effect zien. Dit geringe voordeel ging echter gepaard met een verhoogd risico voor bijwerkingen. Hierdoor is er een duidelijke terughoudendheid ten aanzien van het gebruik van immunosuppressiva bij astma (Aaron et al., 1998).

Nieuwe bronchusverwijders

Dan zijn er nog de middelen die de gladde spieren in de bronchus ontspannen en zo bronchusvernauwing tegengaan. Hieronder vallen de β-agonisten en de anticholinergica. Veel nieuwe ontwikkelingen zijn er niet op dit gebied. Het is mogelijk dat de nieuwe selectieve anticholinergica die ontwikkeld worden voor de behandeling van COPD ook een toepassing krijgen in de behandeling van astma.

Nieuwe middelen met gecombineerde werking

Er zijn stoffen in ontwikkeling, die een specifieke interactie aangaan met ontstekingsmediatoren en tevens een luchtwegvernauwing tegen kunnen gaan. Het betreft zowel syntheseremmers als receptor-antagonisten van de ontstekingsmediatoren. Hieronder vallen de lipoxygenase remmers, de antileukotrieën en de PAF (Platelet Activating Factor)-antagonisten. In het STG-rapport van 1993 werden deze stoffen ook al genoemd. Verder wordt in het STG-rapport de hoop uitgesproken dat dit onderzoek leidt tot oraal toepas-

bare middelen die anti-inflammatoir en luchtwegverwijdend zijn. Inhalatie therapie zou dan overbodig worden (STG, 1993).

Binnen deze groepen gaat het om de volgende ontwikkelingen:

- Lipoxygenase-remmers: verschillende firma's hebben de afgelopen jaren 5-lipoxygenase-remmers in ontwikkeling genomen. In veel gevallen is de ontwikkeling echter stop gezet. Op dit moment is er nog één 5-lipoxygenase-remmer in ontwikkeling (ZD4407), die zich in een vroeg stadium van de ontwikkeling bevindt. In de Verenigde Staten is in 1996 een 5-lipoxygenase remmer (zileuton) geregistreerd. Zileuton voorkomt de vorming van leukotrieen. Dit in tegenstelling tot de antileukotriënen die leukotrieen-receptoren remmen. Zileuton is niet in Nederland geregistreerd.
- Antileukotriënen: de eerste leukotrieen receptor-antagonist, montelukast, is in 1998 in Nederland geregistreerd, echter enkel als aanvullende therapie. In de Verenigde Staten is ook zafirlukast geregistreerd. Zafirlukast is niet op de Nederlandse markt toegelaten. In Japan is ook pranlukast geregistreerd. Of deze ook in Europa ter registratie aangeboden gaat worden, is nog onduidelijk. De leukotrieen receptor-antagonisten worden oraal toegediend. Ondanks de hooggespannen verwachtingen gaven montelukast en zafirlukast in placebogecontroleerde klinische studies maar kleine verbeteringen te zien (Drug and Therapeutics Bulletin, 1998). Montelukast en zafirlukast zullen hun effectiviteit in de praktijk moeten bewijzen.
- PAF-antagonisten: deze middelen zouden bronchoconstrictie, veroorzaakt door PAF, voorkomen. Enkele jaren geleden zijn verschillende PAF-antagonisten in ontwikkeling genomen voor astma-therapie, namelijk apafant, lexipafant en foropafant. Echter het overgrote deel van deze stoffen wordt nu verder ontwikkeld voor andere ontstekingsgerelateerde ziekten. Het is onduidelijk of de ontwikkeling van deze stoffen nog tot een astmatherapie zal leiden.
- Fosfodiësterase-remmers: er is een nieuwe klasse selectieve fosfodiësterase-remmers in ontwikkeling. Thans beschikbare resultaten geven aan dat deze tweede generatie fosfodiësterase remmers minder bijwerkingen hebben dan de huidige fosfodiësterase-remmers (Greener, 1999). De fosfodiësterase-IV-remmer ariflo is in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Deze stof zou op termijn kunnen bijdragen aan de astmatherapie.

Het meeste valt op middellange termijn te verwachten van de ontstekingsremmende stoffen zoals steroïden, de antileukotriënen en de fosfodiësterase-remmers. In hoeverre PAF-antagonisten en lipoxygenase remmers zullen bijdragen aan de klinische praktijk is nog onduidelijk.

14.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar) voor astma

Betere diagnosestelling

Het humane genoomproject kan op lange termijn bijdragen aan een betere diagnosestelling voor astma. Karakterisering van de patiënt op genniveau kan de diagnosestelling

vervroegen en verfijnen. Tevens kan hierdoor de therapie effectiever worden, omdat deze wordt afgestemd op de genetische eigenschappen van de patiënt (zie ook *hoofdstuk 5 van deel B*).

Nieuwe middelen

Er zijn veel stoffen in ontwikkeling die een specifieke interactie aangaan met een van de mediatoren van de ontstekingsreactie (bijvoorbeeld monoklonale antilichamen). Of deze stoffen als geneesmiddel op de markt zullen komen is moeilijk te voorspellen, ze verkeren over het algemeen in het beginstadium van ontwikkeling. Hieronder worden enkele ontwikkelingen genoemd:

- Monoklonale antilichamen tegen IL-5 en IL-4, cytokines die een rol spelen bij astma, kunnen de ontstekingsreactie remmen. De werkzaamheid van monoklonale antilichamen tegen IgE, anti-CD4 wordt ook onderzocht, alsmede de mogelijkheden voor anti-tryptasetherapie.
- Adhesie-moleculen, zoals integrins en selectins, spelen een rol in de binding van ontstekingscellen aan het vasculaire endotheel. Antilichamen of antagonisten van deze adhesie-moleculen zouden de ontsteking in de luchtwegen kunnen tegengaan. In patiënten met milde tot matige astma verminderde een selectin-antagonist het aantal aanwezig ontstekingscellen (Inpharma, No 1155, 19 september 1998).
- Er zijn meerdere tweede-generatie fosfodiësterase-IV-remmers in ontwikkeling. Sommige bevinden zich echter nog in het beginstadium van ontwikkeling;
- Adenosine-antagonisten worden omschreven als stoffen die daadwerkelijk op de oorzaak van de ziekte aangrijpen en niet enkel de symptomen bestrijden. In bijna alle astma-patiënten zou er een overexpressie van adenosine A1-receptoren zijn (Pharma-Business, 1998).
- Er zijn vele antihistaminica in ontwikkeling. Een bijvoorbeeld hiervan is het piperidine-derivaat HQL-79. Deze stof heeft in diermodellen sterke anti-histamine en anti-5-HT activiteit laten zien. Verdere ontwikkeling zal moeten uitwijzen of deze stof ook bij de mens effectief is.
- Een vorm van gentherapie die succesvol lijkt is het inbrengen van anti-inflammatoire genen. Het doel is de Th1/Th2 switch te beïnvloeden. Door de Th1/Th2 switch vroeg in het leven te beïnvloeden, kan het ontstaan van allergie worden voorkomen. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat gentherapie een belangrijke rol zal spelen bij de behandeling van astma. Omdat veel verschillende genen en omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van astma, is de kans op een succesvolle interventie op gen-niveau niet erg groot.

Het zal pas op lange termijn blijken of monoklonale antilichamen tegen cytokines, adhesiemoleculen, antihistaminica of adenosine-antagonisten hun weg tot de kliniek vinden.

14.1.5 Verwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn voor COPD

Betere diagnosestelling

Voor de diagnosestelling geldt hetzelfde als voor astma.

Betere preventie

Bij de preventie van COPD ligt het accent op het stoppen met roken. Er komen steeds meer middelen op de markt die ondersteuning bieden bij een stoppoging (zie ook *hoofdstuk 9 van deel A*). Exacerbaties bij COPD-patiënten zijn vaak het gevolg van pneumokokken- of influenza-infecties. Vaccinatie tegen pneumokokken en influenza is een effectieve preventieve maatregel (zie ook *hoofdstuk 13 van deel A*). Deze preventieve maatregel kan op korte termijn bijdragen aan een betere beheersing van het ziekteproces.

Betere toepassing van bestaande middelen

Zoals bij astma zal ook in de behandeling van COPD de ontwikkeling van combinatiepreparaten en inhalatoren op korte termijn de meeste invloed hebben op de therapie. Studies hebben aangegeven dat het gebruik van langwerkende β_2-sympaticomimetica tot een essentiële verbetering van de COPD-therapie kan leiden (Boyd, et al., 1997; Ramirez-Venegas et al., 1997; Mahler, et al., 1999). Dit zou op korte termijn kunnen leiden tot een toename van het gebruik van deze middelen voor COPD-patiënten. Er is recent veel onderzoek gedaan naar de effecten van inhalatiecorticosteroïden bij COPD. Deze onderzoeken hebben laten zien dat hoge doseringen inhalatiecorticosteroïden in de eerste zes maanden van de behandeling een verbetering van de longfunctie gaven ten opzichte van placebo (Paggiaro et al., 1998). In een andere studie is bij COPD-patiënten een positief effect van inhalatiecorticosteroïden op de longfunctie gedurende twee jaar aangetoond (Van Grunsven et al., 1999). Er zijn echter ook studies die geen voordeel van inhalatiecorticosteroïden laten zien (Bourbeau et al., 1998; Burge, 1999; Whittaker et al., 2000). Naar verwachting zal het op korte tot middellange termijn duidelijk worden of er een rol is voor inhalatiecorticosteroïden in de COPD-therapie.

Betere beheersing van de ontstekingsremming

Het is mogelijk dat de steroïden genoemd bij astma ook hun toepassing krijgen in de behandeling van COPD. Het gaat hier om de steroïden rofleponide palmitate, reproterol cromolyn sodium en de corticosteroïden triamcinolon en mometason. Dit geldt ook voor de nieuwe corticosteroïden waarbij men de endocriene van de ontstekingsremmende werking probeert te scheiden, waardoor deze stoffen mogelijk minder bijwerkingen hebben.

Nieuwe bronchusverwijders

Dit zijn middelen die de gladde spieren in de bronchus ontspannen en zo bronchusvernauwing tegen gaan. Hieronder vallen de β-agonisten en de anticholinergica. In de categorie van de anticholinergica is tiotropiumbromide de meest belovende stof. Tiotropium heeft een selectiever werkingsprofiel dan de huidige anticholinergica (ipratropium bromide). Verder zijn er nog selectieve M3 en M1/M3 (muscarine receptoren) antagonisten in ontwikkeling (Barnes, 1998).

Nieuwe middelen met gecombineerde werking

Er zijn stoffen in ontwikkeling, die een specifieke interactie aangaan met ontstekingsmediatoren en tevens een luchtwegvernauwing tegen kunnen gaan. Er is een nieuwe klasse selectieve fosfodiësterase-remmers in ontwikkeling. Deze hebben zowel een ontstekingsremmende als een bronchusverwijdende werking. Thans beschikbare resultaten geven aan dat deze tweede generatie fosfodiësterase-remmers minder bijwerkingen hebben dan de huidige fosfodiësterase-remmers (Greener, 1999). De fosfodiësterase-IV-remmer ariflo is in een vergevorderd stadium ontwikkeling voor de behandeling van COPD en astma.

Door een verbeterd inzicht in het ziekteproces van COPD zal de therapie effectiever worden. Op korte termijn zal de COPD-therapie zich vooral richten op de verbetering van de therapie met behulp van bestaande middelen. Het meeste valt op middellange termijn te verwachten van de ontstekingsremmende stoffen zoals steroïden, de fosfodiësterase-remmers en anticholinergica.

14.1.6 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar) voor COPD

Betere diagnosestelling

Het humane genoomproject kan op lange termijn bijdragen aan een betere diagnosestelling voor COPD. Karakterisering van de patiënt op genniveau kan de diagnosestelling vervroegen en verfijnen. Tevens kan hierdoor de therapie effectiever worden omdat deze wordt afgestemd op de genetische eigenschappen van de patiënt (zie *hoofdstuk 5 van deel B*). Door genetische karakterisering zou men tijdig vast kunnen stellen welke personen COPD kunnen ontwikkelen.

Nieuwe middelen

Voor COPD zijn er veel stoffen in ontwikkeling die een specifieke interactie aangaan met een van de mediatoren van de chronische ontstekingsreactie of met enzymen die betrokken zijn bij de ontstekingreactie en/of de afbraak van longweefsel. Hieronder enkele voorbeelden:

- β_2- integrine en E-selectine zijn factoren die neutrofiele granulocyten aantrekken en vasthouden in de luchtwegen. De ontwikkeling van monoklonale antilichamen tegen deze adhesiemoleculen richt zich op het remmen van de ontstekingsreactie.
- Tumor Necrose Factor (TNF)-alpha en IL-8 is verhoogd in het sputum van COPD-patiënten. Beide factoren worden onderzocht als aangrijpingspunt voor therapie (Barnes, 1998).
- Leukotriënen B4 (LTB4) is een stof die neutrofiele granulocyten aantrekt en eveneens verhoogd aanwezig is in het sputum van COPD patiënten. Diverse LTB4-remmers worden onderzocht op hun effectiviteit. Het enzym 5'-lipoxygenase zorgt voor de vorming van LTB4. De werkzaamheid van 5-lipoxygenase-remmers in COPD is nog onduidelijk (Barnes, 1998).
- Enzymatische afbraak van longweefsel speelt een belangrijke rol in het ziekteproces van COPD. Remmers van deze enzymen (anti-proteases) zouden de progressie van COPD kunnen tegengaan. Enkele voorbeelden van anti-proteases in ontwikkeling zijn neutrofiel elastaseremmers, matrix metalloproteinaseremmers en α-anti-trypsine (Barnes 1998). COPD-patiënten hebben veelal een verhoogde mucussecretie (slijmafscheiding). Deze hypersecretie gaat gepaard met een verlies aan longfunctie. Er zijn verschillende typen mucus-regulerende medicijnen in ontwikkeling (mucolytica). De verschillende aangrijpingspunten voor deze medicijnen zijn de mucussecretie, mucussynthese en de afbraak van mucus.
- Een deel van de longschade in COPD is het gevolg van oxidanten uit bijvoorbeeld sigarettenrook of afkomstig van de ontstekingscellen. Dit geeft aan dat anti-oxidantia mogelijk gebruikt kunnen worden in COPD-therapie.
- Of gentherapie zal bijdragen aan de behandeling van COPD is moeilijk te voorspellen. Toepassingen van genetische karakterisering van bij patiënten zijn wel te verwachten in de diagnostiek en fine-tuning van de therapie.

De laatste jaren is onze kennis van het ziekteproces van COPD en de factoren die een rol spelen in COPD sterk toegenomen. Deze verbeterde inzichten bieden vele aanknopingspunten voor ontwikkeling van medicijnen. Pas op lange termijn zal dit invloed hebben op de klinische behandeling van COPD.

14.2 Toekomstige farmacotherapie bij astma en COPD: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

14.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van astma en COPD zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoeningen. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voor de komende 10 jaar worden voorzien, teweeg kunnen brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat

voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op de prevalentieverdeling en de wegingsfactoren. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten met astma en COPD in Nederland. De prevalentie is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 14.2*).

Het aantal patiënten op 1-1-2000 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 14.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt voor astma 176.800 (83.900 mannen en 92.900 vrouwen) en voor COPD 311.900 (200.400 mannen en 111.500 vrouwen).

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. De indeling licht/matig en ernstig is voor astma en COPD gebaseerd op de ernst van de symptomen. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor astma en COPD zijn de indelingen weergegeven in *tabel 14.3*.

Het aantal ziektejaarequivalenten op basis van bovenstaande gegevens bedraagt in 2000 voor astma 14.100 (95%-betrouwbaarheidsinterval 9.200-18.900) en voor COPD 98.000 (95%-betrouwbaarheidsinterval 62.400-135.400).

Tabel 14.2: Prevalentie van astma en COPD (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
Astma						
Mannen	20,45	14,25	7,96	6,46	7,52	7,11
Vrouwen	12,55	16,16	12,19	10,79	7,92	5,30
COPD						
Mannen	5,53[b]	4,36	7,02	29,94	106,24	160,13
Vrouwen	3,63[b]	5,97	6,17	16,94	39,55	44,29

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

b) hieronder zijn gevallen van 'obstructieve bronchitis' gecodeerd, een acute bronchitis met tekenen van bronchusvernauwing. Deze code wordt nog al eens gegeven aan kinderen die 'wheezing' vertonen, maar waarbij nog te weinig redenen zijn om al de diagnose astma te stellen.

Tabel 14.3: Ernststadia van astma en COPD met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
licht/matige astma[a]	85	0,97 (0,95-0,99)
ernstig astma[b]	15	0,64 (0,57-0,71)
licht/matige COPD	60	0,83 (0,73-0,92)
ernstig COPD	40	0,47 (0,32-0,62)

a) met of zonder onderhoudsmedicatie klachtenvrij.
b) niet klachtenvrij, ondanks onderhoudsmedicatie.

Gegevens van de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, die beschikbaar zijn tot 1997, laten recentelijk een duidelijke stijging zien in de prevalentie van astma bij zowel mannen als vrouwen. De prevalentie van COPD is de afgelopen jaren bij vrouwen toegenomen, terwijl de prevalentie bij mannen nagenoeg gelijk bleef.

Het enige middel dat sedert 1997 op de markt is gekomen voor de behandeling van astma is de leukotrieen-antagonist montelukast (geregistreerd in 1998). De ontwikkeling van deze nieuwe bronchusverwijders, een trend die al enige jaren in een beginstadium verkeert, komt hierna aan de orde. Dat geldt ook voor de effecten van nieuwe combinatiepreparaten die recentelijk zijn geïntroduceerd.

Gevolgen voor het aantal ziektejaarequivalenten

Aangezien astma en COPD steeds meer als twee afzonderlijke ziekten beschouwd worden, zullen ook in deze paragraaf de gevolgen van de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod voor de twee aandoeningen afzonderlijk aan de orde komen.

Astma

I. Betere toepassing bestaande middelen

De eerste toekomstverwachting voor de medicamenteuze behandeling van astma die in *paragraaf 14.1.3* beschreven wordt, is de betere toepassing van bestaande middelen. Deze trend omvat twee gebieden: de ontwikkeling van combinatiepreparaten en de ontwikkeling van nieuwe inhalatoren voor de toediening van geneesmiddelen.

Combinatietherapie met β-agonisten en inhalatiecorticosteroïden is bewezen effectiever dan monotherapie (zie *paragraaf 14.1.3*). Om het gebruik van meerdere middelen te vergemakkelijken zijn en worden er combinatiepreparaten ontwikkeld, waarmee een patiënt met één inname twee middelen binnen krijgt. In hoeverre dit door de patiënten als aangenaam wordt ervaren en in welke mate de therapietrouw hiermee wordt verhoogd is niet bekend. Een deel van de baten die patiënten mogelijk ondervinden van de combinatiepreparaten wordt wellicht teniet gedaan door het kleine assortiment van preparaten. Het feit dat men slechts een beperkte keuze heeft uit een aantal vastgestelde combinaties heeft tot gevolg dat de therapie minder goed op de individuele patiënt kan worden afgestemd dan wanneer twee afzonderlijke preparaten worden gebruikt.

Een andere manier om de bestaande middelen beter toe te passen is door de middelen met behulp van nieuwe inhalatoren toe te dienen. Deze nieuwe apparaatjes, die beschreven staan in *paragraaf 14.1.3,* zijn in staat de geneesmiddelen beter in de longen te verdelen, waardoor deze wellicht beter hun werking kunnen uitoefenen. Ook zijn de nieuwe inhalatoren veelal gebruiksvriendelijker dan de oude.

- Wie heeft er baat bij?
Astmapatiënten die baat hebben bij deze ontwikkelingen zijn ten eerste alle patiënten die inhalatiepreparaten gebruiken. Ten tweede zijn de patiënten die meerdere verschillende middelen gebruiken ook nog eens gebaat bij de combinatiepreparaten. Vrijwel alle astmapatiënten gebruiken hun geneesmiddel(len) per inhalatie. Dit is de eerste keus behandelingsmethode in Nederland. Patiënten met een lichte vorm van astma gebruiken minder en minder vaak (inhalatie)middelen dan ernstige patiënten en hebben hierdoor dus ook minder baat bij deze ontwikkelingen.

- Wat zijn de gevolgen?
De boven beschreven ontwikkelingen kunnen alle bijdragen aan een verhoogde therapietrouw van de astmapatiënt. Verhoogde therapietrouw kan op zijn beurt weer leiden tot een betere beheersing van de symptomen en een afname van benodigde aanvalsmedicatie. Het is echter nog niet aangetoond dat de boven beschreven ontwikkelingen ook daadwerkelijk tot klinisch relevante effecten leiden.

Doordat als gevolg van een hogere therapietrouw de symptomen beter beheerst worden is het mogelijk dat bij een aantal patiënten de ernst van de ziekte afneemt en dat er dus een verschuiving over de ernststadia richting de lagere klassen plaatsvindt. De geraadpleegde experts achtten slechts een kleine verschuiving mogelijk. Wij modelleren een verschuiving van het ernstige naar het matig/lichte ernststadium van 0-2 procentpunten (0 procentpunten in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant). Deze verschuiving vind onmiddellijk plaats na het beschikbaar komen van de nieuwe preparaten (2000-2005).

De betere toepassing van bestaande middelen heeft naar alle waarschijnlijkheid geen gevolgen voor de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia.

II. Nieuwe ontstekingsremmers
De tweede toekomstverwachting voor astma die in *paragraaf 14.1.3* wordt beschreven is de betere beheersing van de ontstekingsremming. Het gaat hier om de ontwikkeling van nieuwe inhalatiecorticosteroïden (ICS).

Op korte termijn (2000-2005) worden er nieuwe inhalatiepreparaten verwacht die ontwikkeld worden vanuit middelen die reeds in andere vormen voor andere aandoeningen op de markt zijn, zoals mometason en tramcinolon. Op middellange termijn (2005-2010) zullen er ook geheel nieuwe corticosteroïden voor inhalatie op de markt verschijnen. Momenteel worden er middelen ontwikkeld die nog selectiever lokaal werken en nog minder systemische bijwerkingen vertonen dan de huidige ICS (Tavakkoli & Rees, 1999).

- Wie heeft er baat bij?
Alle patiënten die momenteel ICS gebruiken hebben baat bij deze ontwikkeling van nieuwe middelen die minder bijwerkingen vertonen. Naar schatting gebruiken 58% (56%-60%) van de Nederlandse astmapatiënten inhalatiecorticosteroïden (Lagerlov et al., 2000).

- Wat zijn de gevolgen?
De thans in Nederland verkrijgbare inhalatiecorticosteroïden zijn allen even effectief (Kelly, 1998). Naar verwachting zullen ook de middelen die op korte termijn op de markt verschijnen vergelijkbaar zijn. De uitbreiding van het scala aan beschikbare ICS zal op korte termijn (2000-2005) dan ook naar verwachting geen gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van de astmapatiënten.

De ICS die momenteel in Nederland verkrijgbaar zijn hebben een minimale kans op systemische bijwerkingen. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat ze slechts in zeer lage doseringen lokaal worden toegepast. Er treedt slechts een minimale absorptie van de middelen in de bloedbaan op en als ze worden opgenomen worden ze zeer snel door de lever gemetaboliseerd. Toch is men echter bang voor systemische bijwerkingen zoals groeiremming bij kinderen en botontkalking. Deze vrees wordt onder meer gevoed door bevindingen uit onderzoeken waarin biochemische effecten als gevolg van het gebruik van ICS werden aangetoond. Welke klinische gevolgen het langdurig gebruik van ICS heeft is echter nog niet bekend (Tavakkoli & Rees, 1999).

Wanneer er op middellange termijn (2005-2010) ICS op de markt zullen komen met een ten opzichte van de huidige ICS nog lager risico op systemische bijwerkingen, zal de kans op lange-termijn-bijwerkingen afnemen. Aangezien het echter niet duidelijk is wat deze bijwerkingen van de thans gebruikte middelen precies inhouden is ook niet in te schatten wat de gevolgen zullen zijn van een vermindering van de lange-termijn- bijwerkingen. Dit maakt het onmogelijk veranderingen in de gezondheidsparameters voor astmapatiënten als gevolg van deze ontwikkeling te schatten.

III. Nieuwe middelen met een gecombineerde werking

In *paragraaf 14.1.3* wordt als derde de ontwikkeling van nieuwe medicamenten voor de behandeling van astma beschreven, die zowel ontstekingsremmend als bronchusverwijdend werken. Het gaat om middelen die ingrijpen op diverse mediatoren die betrokken zijn bij astma. Zo zijn er de middelen die werken tegen de effecten die veroorzaakt worden door de leukotriënen door middel van remming van de synthese van deze mediatoren of door receptorblokkade. Daarnaast worden er middelen ontwikkeld die PAF (platelet activating factor) antagoneren en middelen die, evenals theofylline, fosfodiësterase iso-enzymen remmen.

De effecten van de antileukotriënen middelen zijn op korte termijn (2000-2005) te verwachten. Montelukast, een leukotrieen-antagonist, is onlangs in Nederland geregistreerd en ook andere middelen die inmiddels in andere landen al op de markt zijn kunnen binnen niet al te lange tijd op de Nederlandse markt worden verwacht.

De ontwikkeling van PAF-antagonisten en nieuwe selectieve fosfodiësterase-remmers verkeert nog in een iets minder vergevorderd stadium. Deze middelen zullen pas op middellange termijn (2005-2010) te verwachten zijn.

- Wie heeft er baat bij?

Patiënten uit alle ernststadia zijn gebaat bij deze ontwikkeling. Bij lichte astmapatiënten kunnen de orale antileukotriënen middelen als alternatief gegeven worden voor de ICS, hetgeen tot een verhoogde therapietrouw kan leiden. Bij de matige tot ernstige patiënten kunnen deze middelen aan de bestaande therapie worden toegevoegd om zo de ziekte weer onder controle te krijgen of dosisverlaging van de andere gebruikte medicatie mogelijk te maken (Drazen et al., 1999).

- Wat zijn de gevolgen?

Deze nieuwe middelen met een gecombineerde werking grijpen in op andere processen van de ontstekingsreacties en bronchusconstrictie (anti-leukotriënen en PAF antagonisten) of zijn selectiever en vertonen hierdoor minder bijwerkingen (fosfodiësterase-IV-remmers) dan de middelen die thans beschikbaar zijn. Door deze uitgebreidere aangrijpingspunten wordt het mogelijk de ziekte beter onder controle te krijgen.

In een beperkt aantal onderzoeken zijn anti-leukotriënen direct vergeleken met ICS en theofylline. De anti-leukotriënen waren vergelijkbaar of zelfs iets minder effectief dan de middelen die momenteel al gebruikt worden voor de behandeling van astma. Gunstige resultaten worden wel gevonden wanneer de nieuwe middelen aan de bestaande therapie worden toegevoegd (Drazen et al., 1999).

De middelen die op korte termijn beschikbaar komen zijn in staat acuut astma-symptomen te verlichten en de progressie van de ziekte te verminderen (Drazen et al., 1999). Van middelen die op middellange termijn beschikbaar zullen komen, hoewel tot op heden nog niet altijd klinisch aantoonbaar, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht (Tavakkoli & Rees, 1999; Torphy et al., 1999).

In de literatuur zijn een aantal gunstige effecten ten opzichte van placebo kwantitatief beschreven. Zo worden een verbetering in FEV_1 van 11-15% en verlichting van de symptomen van maximaal 46% gevonden. Daarnaast wordt er een afname van de benodigde aanvalsmedicatie met β-agonisten met ongeveer een derde gerapporteerd en een vermindering van 20-80% in het aantal exacerbaties dat met behulp van corticosteroïden behandeld dient te worden (Drazen et al., 1999). Deze waarden zijn moeilijk extrapoleerbaar naar de door ons gebruikte gezondheidsmaten.

Verhoogde therapietrouw en de betere controle van de ziekte zullen leiden tot een afname in de progressie van de aandoening en hiermee tot een indirecte verschuiving over de ernststadia richting minder ernstige vormen. Wij achten een verschuiving van het ernstige naar het licht/matige ernststadium van totaal 0-4 procentpunten plausibel (0 procentpunten in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). Deze verschuiving zal aanvangen, onmiddellijk na het beschikbaar komen van de nieuwe middelen (2000) als gevolg van de acute symptoomverlichting. Door de vertraging van de progressie van de ziekte er de indirecte verschuiving die dit over de ernststadia veroorzaakt, zal de verandering pas eindigen enkele jaren na het op de markt komen van de laatste middelen uit deze klasse (2010). Wij gaan ervan uit dat deze ontwikkeling tot ca. 2015 door zal lopen.

IV. Lange termijn ontwikkelingen

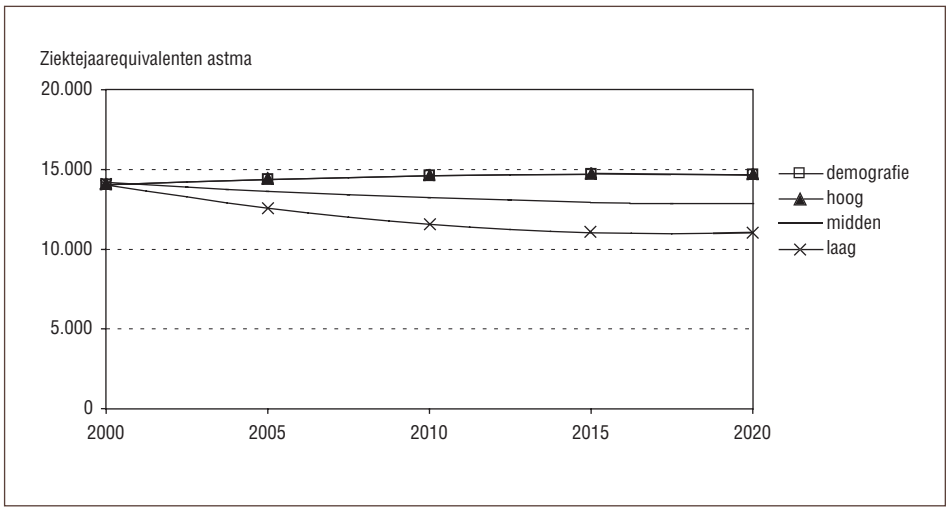
Op lange termijn (2010-2020) zullen er nog een aantal nieuwe klassen van geneesmiddelen voor de behandeling van astma beschikbaar komen. Ontwikkelingen richten zich momenteel op een aantal verschillende gebieden die beschreven staan in *paragraaf 14.1.3*. Deze nieuwe middelen zullen de ziekte op weer andere punten aangrijpen, zodat een nog verdere vermindering van de ziekte-ernst kan worden verwacht.

De exacte gevolgen die deze ontwikkelingen voor astma zullen gaan hebben zijn op dit moment nog erg onduidelijk. Het lijken veelbelovende aangrijpingspunten, maar het is momenteel erg moeilijk in te schatten of en wanneer dit iets zal gaan betekenen voor de gezondheidstoestand van de astmapatiënt. Gezien de grote mate van onzekerheid van deze lange termijn verwachtingen worden de gevolgen hiervan in deze paragraaf buiten beschouwing gelaten.

V. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de eerste drie boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand te beschrijven worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe geneesmiddelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 14.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei en



Figuur 14.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor astma naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Tabel 14.4: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaar-equivalenten voor astma naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	14.100 (9.200-18.900)	14.100 (9.200-18.900)	14.100 (9.200-18.900)	14.100 (9.200-18.900)
2005	14.400 (9.400-19.400)	14.400 (9.400-19.400)	13.500 (8.700-19.400)	12.600 (7.900-17.300)
2010	14.600 (9.600-19.700)	14.600 (9.600-19.700)	13.100 (8.300-19.700)	11.600 (7.000-16.200)
2015	14.700 (9.600-19.800)	14.700 (9.600-19.800)	12.900 (8.100-19.800)	11.100 (6.500-15.600)
2020	14.700 (9.600-19.800)	14.700 (9.600-19.800)	12.900 (8.100-19.800)	11.100 (6.500-15.600)

vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen. De hoge variant valt hier samen met de variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft omdat in de hoge variant geen effecten van nieuwe geneesmiddelen worden verondersteld.

Tabel 14.4 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de wegingsfactoren uit *tabel 14.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 14.1*.

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal de ziektelast van astma-patiënten in termen van het aantal ziektejaarequivalenten met 4% toenemen in de komende 20 jaar. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van astma kan deze stijging mogelijk geheel worden gecompenseerd en zelfs leiden tot een afname van het aantal ziektejaarequivalenten met 9% in de middenvariant en met 22% in de lage variant. Deze afname in de groei van de ziektelast wordt voornamelijk veroorzaakt door de toepassing van nieuwe middelen met een gecombineerde bronchusverwijdende en ontstekingsremmende werking.

COPD

I. Betere toepassing bestaande middelen

Uit recente onderzoeken blijkt dat zowel de toepassing van ICS als van langwerkende β-agonisten gunstige effecten hebben voor COPD-patiënten (Burge et al., 2000; Mahler et al., 1999). Deze twee groepen geneesmiddelen behoren momenteel nog niet tot de eerste keus behandelingsmethode van COPD-patiënten.

ICS worden slechts als proefbehandeling geadviseerd voor patiënten waarbij de aandoening het gevolg is van progressief astma en bij patiënten met een snelle daling van de longfunctie. Voor bronchusverwijding bij COPD-patiënten worden over het algemeen kortwerkende β-agonisten of ipratropium gebruikt. De recente onderzoeken hebben echter aangetoond dat langwerkende β-agonisten een effectievere bronchusverwijding bewerkstelligen en exacerbaties kunnen voorkomen. Ook kan het gebruik van ICS het optreden van exacerbaties uitstellen en daarnaast de longfunctie van COPD-patiënten verbeteren (Burge et al., 2000; Mahler et al., 1999).

- Wie heeft er baat bij?
De gunstige effecten van de ICS konden worden aangetoond in matige tot ernstige patiënten (Burge et al., 2000). Beta-agonisten zijn bewezen effectief bij milde tot matige COPD-patiënten (Mahler et al., 1999). Geconcludeerd kan dus worden dat patiënten uit alle ernststadia baat hebben bij deze ontwikkeling.

- Wat zijn de gevolgen?
Het verminderen van de klachten, de afname van de verslechtering van de longfunctie en het uitstellen van exacerbaties leiden tot zowel een acute verbetering van de ernst van de aandoening als tot een vertraging van de progressie van de ziekte. Het eerste acute effect zal leiden tot een verschuiving over de ernststadia richting de minder ernstige vormen die plaatsvindt onmiddellijk na de toepassing van de middelen (2000-2005). De verminderde progressie zal eveneens tot een dergelijke verschuiving over de ernststadia leiden. Deze laatste verandering zal echter pas enkele jaren na de toepassing van de middelen zichtbaar worden. Het effect van deze ontwikkeling zal hierdoor tot circa 2010 merkbaar zijn.

De beschreven significante reducties in exacerbaties als gevolg van ICS en β-agonisten kunnen oplopen tot 25% per jaar en de voortschrijdende symptoomverergering kan worden verminderd met circa een derde.

Wij achten het plausibel dat deze gunstige effecten zullen leiden tot een verschuiving van het ernstige naar het matig/lichte ernststadium van 0-4 procentpunten (0 procentpunten in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). De betere toepassing van bestaande middelen heeft naar alle waarschijnlijkheid geen gevolgen voor de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia.

II. Betere ontstekingsremming
Indien naar aanleiding van de onder punt *I*. beschreven gunstige resultaten van het gebruik van ICS bij COPD-patiënten deze middelen ook daadwerkelijk door deze patiënten gebruikt zullen gaan worden, zullen de patiënten ook de nieuwe ICS die op de markt gaan verschijnen gaan gebruiken en de daarmee gepaarde voordelen van ondervinden.

- Wie heeft er baat bij?
De gunstige werking van ICS bij COPD is aangetoond bij matige tot ernstige COPD-patiënten. Dit zullen de patiënten zijn die het eerst met ICS behandeld zullen gaan worden en ook het eerst baat zullen hebben bij mogelijk nieuwe ICS.

- Wat zijn de gevolgen?
Evenals bij de astma-patiënten is het vooralsnog niet duidelijk wat de exacte voordelen van de nieuwe ICS ten opzichte van de oude preparaten zullen zijn, daar nog niet goed bekend is wat de nadelige gevolgen van deze oude middelen inhouden. Opnieuw maakt dit het ons onmogelijk de veranderingen in de gezondheidsparameters als gevolg van deze ontwikkeling te schatten, zij het nu voor COPD-patiënten.

III. Nieuwe bronchusverwijders

De derde toekomst-trend die beschreven wordt voor de medicamenteuze behandeling van COPD is de ontwikkeling van nieuwe bronchusverwijders. Bronchusverwijding is de eerste keus behandeling bij COPD-patiënten. Hiervoor worden momenteel vaak anticholinergica als ipratropiumbromide gebruikt, daar de cholinerge vagale tonus beschouwd wordt als de enige component van de luchtwegvernauwing die bij COPD reversibel is (Noord et al., 2000). Momenteel worden er nieuwe anticholinergica ontwikkeld welke langer en selectiever werken dan de huidige middelen. Deze nieuwe veelbelovende bronchusverwijders worden op middellange termijn (2005-2010) op de Nederlandse markt verwacht.

- Wie heeft er baat bij?

De eerste klinische onderzoeken met deze middelen hebben plaatsgevonden bij patiënten met matig tot ernstige COPD. In deze patiëntengroep is er een gunstige werking aangetoond van langdurige anticholinerge bronchusverwijding ten opzichte van bronchusverwijding met het kortwerkende anticholinergicum ipratropium (Noord et al., 2000). Eerder werden er ook bij patiënten met lichte COPD gunstige effecten beschreven als gevolg van langdurige bronchusverwijding, zij het in dit geval met β-agonisten, in vergelijking met ipratropium (Mahler et al., 1999). Wij veronderstellen op basis van deze gegevens dat ook lichte COPD-patiënten baat zullen hebben bij de ontwikkeling van nieuwe langwerkende anticholinergica.

- Wat zijn de gevolgen?

In een onderzoek waarin het nieuwe langwerkende anticholinergicum tiotropium werd vergeleken met het kortwerkende ipratropium bij matige tot ernstige COPD-patiënten bleek tiotropium superieur aan ipratropium. Als gevolg van tiotropium gebruik trad een significant verbeterde longfunctie op vergeleken met de verbetering als gevolg van ipratropium gebruik. Daarnaast heeft tiotropium het voordeel dat het in tegenstelling tot het vier maal daags gedoseerde ipratropium slechts één maal daags geïnhaleerd hoeft te worden, hetgeen therapietrouw-bevorderend zou kunnen werken (Noord et al., 2000).

De gunstige resultaten die deze middelen op de longfunctie hebben hoeven niet vanzelfsprekend in te houden dat wanneer deze middelen toegepast gaan worden bij COPD-patiënten er ook een verbetering van andere parameters, zoals symptomen en kwaliteit van leven zal optreden. Wij achten het echter wel waarschijnlijk dat de gevolgen die de toepassing van deze langwerkende anticholinergica te weeg zal kunnen gaan brengen vergelijkbaar zijn met de effecten die langwerkende β-agonisten kunnen veroorzaken op de beschreven gezondheidsparameters. Wij achten het plausibel dat als gevolg van toepassing van deze middelen op middellange termijn (2005-2010) er zowel een acute verbetering van de symptomen als een vertraging van de progressie van de ziekte zal optreden. Dit zal tot gevolg hebben dat er een verschuiving van het ernstige naar het licht/matige ernststadium zal kunnen plaatsvinden van 0-2 procentpunten (0 procentpunten in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant). Deze verschuiving zal plaats vinden van 2005 tot 2015. De toepassing van deze middelen heeft geen gevolgen voor de wegingsfactoren van de ernststadia.

IV. Nieuwe middelen met gecombineerde werking

Evenals astma-patiënten kunnen COPD-patiënten baat hebben bij middelen die zowel ontstekingsremmend als bronchodilaterend werken. Eén van de geneesmiddelen groepen die momenteel bij COPD-patiënten wordt onderzocht zijn de selectieve fosfodiësterase-IV-remmers. Deze middelen kunnen op middellange termijn (2005-2010) ook worden verwacht voor de behandeling van COPD.

- Wie heeft er baat bij?

Evenals bij astma wordt verwacht dat patiënten uit alle ernststadia zijn gebaat bij deze ontwikkeling. Deze middelen zijn in staat om de activiteit van verschillende ontstekingscellen te remmen en de bronchiën te verwijden. Ze doen dit op een selectieve manier, waardoor er veel minder bijwerkingen optreden dan bij behandeling met bijvoorbeeld theofylline (Torphy et al., 1999).

- Wat zijn de gevolgen?

Evenals bij astma-patiënten zijn er in de eerste placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken gunstige resultaten gevonden met deze middelen. De selectieve fosfodiësterase-IV-remmer SB 207499 was in staat een significante verbetering in longfunctieparameters te veroorzaken. En hoewel het wellicht nog te vroeg is om te kunnen beoordelen of deze middelen de therapeutische belofte waar zullen gaan maken, geven de eerste resultaten reden tot optimisme (Torphy et al., 1999).

Wij verwachten dat de gevolgen voor de gezondheidstoestand van COPD-patiënten vergelijkbaar zullen zijn met de gevolgen voor astma-patiënten. Op middellange termijn worden voor astma vier nieuwe geneesmiddelgroepen verwacht die zowel ontstekingsremmend als bronchusverwijdend werken. Deze verschillende groepen worden verwacht samen een verschuiving over de ernststadia van 0-4 procentpunten te kunnen veroorzaken (0 procentpunten in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). Wij achten het plausibel dat de ontwikkeling van de selectieve fosfodiësterase-IV-remmers een verschuiving van het ernstige naar het licht/matige ernststadium van COPD zal kunnen veroorzaken van 0-1 procentpunt (0 procentpunten in de hoge variant, 0,5 procentpunten in de middenvariant en 1 procentpunt in de lage variant), welke zal aanvangen met de introductie van deze middelen (2005-2010) en zal doorlopen tot 5 jaar hierna (2010-2015). De introductie van deze middelen zal naar alle waarschijnlijkheid geen gevolgen hebben voor de wegingsfactoren van de verschillende ernststadia.

V. Lange termijn ontwikkelingen

Op de lange termijn (2010-2020) zullen er evenals voor astma nog een aantal nieuwe klassen van geneesmiddelen voor de behandeling van COPD beschikbaar komen. Ontwikkelingen richten zich momenteel op een aantal verschillende gebieden die beschreven staan in *paragraaf 14.1.3*. Deze nieuwe middelen zullen de ziekte op weer andere punten aangrijpen, zodat een nog verdere vermindering van de ziekte-ernst kan worden verwacht.

De exacte gevolgen die deze ontwikkelingen voor COPD zullen gaan hebben zijn op dit moment nog erg onduidelijk. Het lijken veelbelovende aangrijpingspunten, maar het

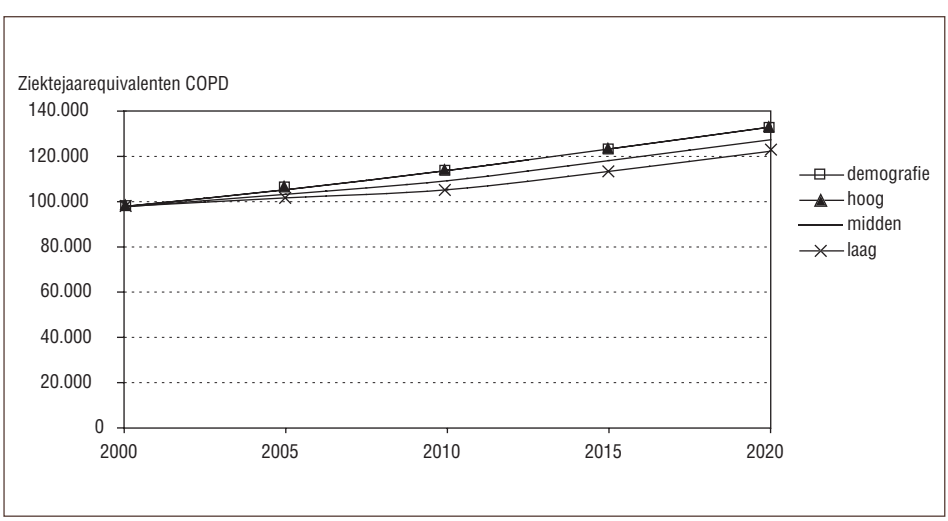
is momenteel erg moeilijk in te schatten of en wanneer dit iets zal gaan betekenen voor de gezondheidstoestand van de COPD-patiënt. Gezien de grote mate van onzekerheid van deze lange termijn verwachtingen worden de gevolgen hiervan in dit hoofdstuk buiten beschouwing gelaten.

VI. Som van de gevolgen

Om de maximale gevolgen van de eerste vier boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand te beschrijven worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe geneesmiddelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet opnieuw iedere keer iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze vier ontwikkelingen. *Figuur 14.2* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen. De hoge variant valt samen met de variant, die alleen de invloed van groei en vergrijzing van de bevolking weergeeft, omdat in de hoge variant geen effecten van nieuwe geneesmiddelen worden verondersteld.

Tabel 14.5 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de weegfactoren uit *tabel 14.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 14.2*.



Figuur 14.2: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor COPD naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Tabel 14.5: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaar-equivalenten voor COPD naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	98.000	98.000	98.000	98.000
	(62.400-135.400)	(62.400-135.400)	(62.400-135.400)	(62.400-135.400)
2005	105.400	105.400	103.600	101.800
	(67.100-145.700)	(67.100-145.700)	(65.600-143.600)	(64.100-141.600)
2010	113.800	113.800	109.600	105.400
	(72.500-157.400)	(72.500-157.400)	(69.000-152.500)	(65.400-147.700)
2015	123.400	123.400	118.400	113.500
	(78.600-170.600)	(78.600-170.600)	(74.500-164.900)	(70.300-159.300)
2020	133.100	133.100	127.700	122.400
	(84.700-183.900)	(84.700-183.900)	(80.300-177.800)	(75.800-171.700)

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal de ziektelast van COPD-patiënten in termen van het aantal ziektejaarequivalenten met 36% toenemen in de komende 20 jaar. Als gevolg van ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van COPD kan deze stijging worden teruggedrongen tot 30% in de middenvariant en tot 25% in de lage variant. Deze vertraging in de groei van de ziektelast wordt voornamelijk veroorzaakt door de betere toepassing van bestaande middelen, het inzetten van inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten voor de behandeling van COPD.

Een andere factor die grote invloed zal kunnen gaan hebben op de gezondheidstoestand van COPD-patiënten is het stoppen met roken. Deze niet-medicamenteuze manier om de klachten en de progressie van COPD te verminderen wordt tegenwoordig steeds meer ondersteund met medicamenten. Zo kan de kans om met succes te stoppen worden verhoogd door het gebruik van nicotine vervangende medicatie of het onlangs in Nederland geregistreerde bupropion (Jorenby et al., 1999).

14.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 14.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg). Hierbij gaat het alleen om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe (los van de invloed van de demografische ontwikkeling). Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren. Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De kosten van zorg voor astma/COPD-patiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 1.026 miljoen gulden. Dit komt overeen met 1,7% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 14.6*.

Uit *tabel 14.6* volgt dat de kosten van zorg voor mannen hoger zijn dan voor vrouwen. Dit is vooral toe te schrijven aan het grotere aantal COPD-patiënten onder mannen in vergelijking tot vrouwen (vooral als gevolg van het rookpatroon in het verleden).
De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Extramurale farmaceutische zorg

I. Betere toepassing bestaande middelen

Momenteel is de therapietrouw van astma-patiënten niet altijd even goed. In de regel gebruiken astma-patiënten te weinig van hun onderhoudsmedicatie, de ICS, en te veel van de aanvalsmedicatie, de kortwerkende β-agonisten (Diette et al., 1999). Wanneer door de betere toepassing van de bestaande middelen de therapietrouw zal kunnen worden verhoogd, zal het gebruik van ICS toenemen en het gebruik van aanvalsmedicatie afnemen. Dit zal leiden tot een toename in de kosten als gevolg van het verhoogde verbruik aan ICS, die volledig of gedeeltelijk gecompenseerd zal worden door de afname van de kosten als gevolg van het dalende gebruik van aanvalsmedicatie.

Wanneer blijkt dat toepassing van ICS en langwerkende β-agonisten ook voor COPD-patiënten gunstige gevolgen heeft, zullen steeds meer patiënten een onderhoudsbehandeling met deze middelen gaan krijgen. Deze middelen zullen toegevoegd gaan

Tabel 14.6: Kosten van gezondheidszorg voor astma- en COPD-patiënten in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	1,7	0,9	2,6
- verpleegdagen	142,7	97,5	240,2
- dagbehandeling	0,4	0,3	0,7
- polikliniek	70,1	58,4	128,5
Categorale ziekenhuizen	30,1	31,0	61,1
Huisartsenzorg	16,9	12,5	29,4
Paramedische zorg	15,1	9,7	24,8
Kruiswerk[a]	16,4	5,7	22,1
Extramurale farmaceutische hulp	239,4	173,4	412,8
Medische hulpmiddelen	25,9	16,8	42,7
Verzorgingshuizen[b]	8,4	8,6	17,0
Verpleeghuizen	23,1	20,6	43,7
Totaal	*590,2*	*435,4*	*1.025,6*

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

worden aan de huidige therapie. Dit zal leiden tot een evenredige toename in de extramurale farmaceutische kosten die per patiënt gemaakt zullen gaan worden.

II. Nieuwe ontstekingsremmers

Wanneer blijkt dat de nieuwe ontstekingsremmers beter zijn voor de gezondheid van astma-patiënten dan de middelen die momenteel toegepast worden als ICS, zal er een verschuiving optreden van de oude naar de nieuwe middelen. Dit zal niet leiden tot een volumetoename, daar nog steeds dezelfde patiënten in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling. Wanneer deze nieuwe corticosteroïden de middelen die thans gebruikt worden voor inhalatietherapie bij COPD-patiënten zullen gaan vervangen, zal dit evenals bij astma niet leiden tot een toename in volume of kosten van de extramurale farmaceutische zorg.
De prijzen van de nieuwe middelen zullen als gevolg van het Nederlandse Geneesmiddelen Vergoeding Systeem vergelijkbaar zijn met de prijs van de middelen die thans verkrijgbaar zijn. Hierdoor zullen de kosten van de extramurale farmaceutische zorg per patiënt vergelijkbaar blijven met de huidige situatie. De op langere termijn te verwachten kostendaling als gevolg van het aflopen van de patenten van de huidige middelen zal daarentegen deels te niet gedaan worden door het feit dat deze middelen vervangen zullen worden door nieuwe middelen die niet goedkoper zijn (nieuwe specialités). Hierdoor zullen de kosten van de extramurale farmaceutische zorg per patiënt vergelijkbaar blijven met de huidige situatie.

III. Nieuwe bronchusverwijders

Wanneer de nieuwe langwerkende bronchusverwijders op de markt zullen verschijnen, zal er naar alle waarschijnlijkheid een verschuiving optreden van de huidige bronchusverwijders naar de nieuwe middelen. Dit zal niet leiden tot een volumetoename, daar nog steeds dezelfde patiënten in aanmerking komen voor bronchusverwijdende behandeling.

Evenals bij de nieuwe ontstekingsremmers zullen de nieuwe middelen uit deze groep, die op de markt zullen verschijnen, in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem geclusterd worden met de thans verkrijgbare bronchusverwijders, waardoor de kosten van de extramurale farmaceutische zorg per patiënt vergelijkbaar blijven met de huidige situatie.

IV. Nieuwe middelen met gecombineerde werking

Deze nieuwe middelen zullen huidige therapieën bij zowel astma als COPD gaan vervangen of toegevoegd gaan worden aan bestaande behandelingen. Hierdoor zal een volumetoename van de hoeveelheid verbruikte extramurale farmaceutische hulp optreden, welke gepaard gaat met een toename van de kosten per patiënt.

De nieuwe middelen met een gecombineerde werking zullen een nieuw geneesmiddelencluster gaan vormen. De prijzen van deze middelen zal naar verwachting hoger liggen dan die van de middelen die thans beschikbaar zijn voor de behandeling van astma. Dit zal leiden tot een verdere toename van de extramurale farmaceutische kosten per patiënt.

V. Lange termijn verwachtingen

Over de gevolgen van deze lange termijn ontwikkelingen voor het volume en de kosten van de farmaceutisch zorg valt momenteel nog weinig te concluderen. Er bestaat nog grote onzekerheid over of deze ontwikkelingen in de toekomst tot de reële behandelingsmethoden zullen gaan behoren en wat de kosten hiervan zullen zijn.

Andere zorgsectoren

I. Betere toepassing bestaande middelen

Als gevolg van de betere toepassing van de bestaande middelen (betere inhalatoren) en de hiermee gepaard gaande toenemende therapietrouw zullen de astmapatiënten beter ingesteld worden en minder vaak exacerbaties ondergaan. Dit zal leiden tot een afname van zowel het aantal huisartsconsulten als het aantal ziekenhuisopnames.

Wanneer de toepassing van ICS en langwerkende β-agonisten bij COPD-patiënten zal leiden tot een afname van het aantal exacerbaties en een afnemende progressie van de aandoening, zal dit op zijn beurt leiden tot een afname in het aantal huisartsconsulten en ziekenhuisopnames als gevolg van exacerbaties. Daarnaast zal er mogelijk ook een geleidelijke afname in de benodigde hoeveelheid thuiszorg per patiënt op kunnen treden als gevolg van het uitstel van de verergering van de aandoening.

II. Nieuwe ontstekingsremmers

Wanneer de nieuwe corticosteroïden minder lange-termijn-bijwerkingen vertonen als gevolg van de verminderde systemische werking van deze middelen, zal op lange termijn het aantal huisartsconsulten en het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van deze bijwerkingen af nemen. Daar er echter momenteel nog niet bekend is of de thans gebruikte middelen daadwerkelijk leiden tot klinisch relevante lange-termijn-bijwerkingen en ook niet geschat kan worden of de middelen die momenteel ontwikkeld worden hierin klinisch relevant verschillen, is de aard van deze uitspraak erg onzeker.

III. Nieuwe bronchusverwijders

Wanneer het gebruik van deze nieuwe langwerkende bronchusverwijders zal leiden tot een vermindering van het aantal exacerbaties en een vertraging van de progressie van de ziekte, zal dit evenals bij de betere toepassing van bestaande middelen leiden tot een afname van het aantal huisartsconsulten en het aantal ziekenhuisopames en mogelijk een afname in de hoeveelheid benodigde thuiszorg per patiënt.

IV. Nieuwe middelen met gecombineerde werking

Wanneer deze middelen bij zullen dragen aan een betere beheersing van de aandoening zal dit leiden tot een afname van het aantal exacerbaties. Als gevolg hiervan zal er een daling in het aantal huisartsconsulten en het aantal ziekenhuisopnames optreden. Wanneer tevens de progressie van astma en COPD af zal nemen, zal dit op den duur kunnen leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid thuiszorg per patiënt.

Geconcludeerd kan worden dat een aantal van de middelen die in de toekomst op de markt gaan verschijnen voor de medicamenteuze therapie van astma en COPD bestaan-

de therapieën zullen gaan vervangen, andere zullen worden toegevoegd aan de huidige therapie. Over-all zal er een toename in volume aan farmaceutische zorg per patiënt optreden en hierme ook een toename aan kosten hiervan.

Doordat naar verwachting relatief meer patiënten met behulp van de nieuwe middelen beter behandeld kunnen worden, zal de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg die hiermee per patiënt gemoeid is ook afnemen. De toegenomen kosten in de farmaceutische zorg zullen dus (deels) gecompenseerd worden door de afname in kosten per persoon in andere zorgsectoren.

Literatuur

Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trails. Respir Med 1998; 92: 1059-1065.

Barnes NC, Hallet C, Harris TA. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budenoside and beclomethasone at half the microgram dose or less. Respir Med 1998; 92: 95-104.

Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 137-147.

Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trail of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 477-482.

Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1997; 10: 815-821.

Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297-1303.

Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen city lung study. Thorax 1999; 54: 287-288.

Chrystyn H. The Diskus inhaler; A review of its pharmaceutical and clinical performance. Clinical Drug Investigation 1999; 18: 403-412.

Commissie Farmacotherapie (van de Stichting DGV). Het voorbereiden van FTO - CARA. Utrecht: Stichting Doelmatige Geneesmiddelenvoorziening, 1996.

CMPC/ZFR (Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad). Farmacotherapeutisch Kompas 1989. Amstelveen: ZFR, 1989.

CMPC/ZFR (Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad). Farmacotherapeutisch Kompas 1999. Amstelveen: ZFR, 1999.

Diette GB, Wu AW, Skinner EA, et al. Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled beta-agonists and underuse of inhaled corticosteroids. Arch Intern Med 1999; 159: 2697-2704.

Dirksen WJ, Geijer RMM, de Haan M, de Koning G, Flikweert S, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Astma bij kinderen. Huisarts en Wetenschap 1998; 41: 130-146.

Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway [published errata appear in N Engl J Med 1999 Feb 25; 340: 663 and 1999 Nov 18; 341:1632]. N Engl J Med 1999; 340: 197-206.

Drug and Therapeutics Bulletin, Montelukast and Zafirlukast in Asthma. DTB 1998; 36: No 9.

Greener M. A fresh look at anti-inflammatory therapy in asthma. Inpharma 1999; 1176: 3-4.

Grunsven PM van, Schayck CP van, Derenne JP, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 1999; 54: 7-14.

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.

Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. Ann Pharmacother 1998; 32: 220-232.

KNMP/Geneesmiddel Informatie Centrum. Informatorium Medicamentorum 1997. Den Haag: KNMP, 1997.

Lagerlov P, Veninga CC, Muskova M, et al. Asthma management in five European countries: doctors' knowledge, attitudes and prescribing behaviour. Drug Education Project (DEP) group. Eur Respir J 2000; 15: 25-29.

Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. Respir Med 1998; 92 (suppl. A): 3-8.

Maa YF, Nguyen PA, Sweeney T, Shire SJ, Hsu CC. Protein inhalation powders; Spray drying vs Spary freeze drying. Pharmaceutical Research 1999; 16: 249-254.

Mahler DA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-965.

Moolen T van de. Onderhoudsbehandeling van astma. Geneesmiddelen Bulletin 1998; 12: 135-141.

Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines:comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. Chest 1998; 113: 957-963.

Newman SP, Steed KP, Reader SJ, Hooper G, Zierenberg B. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. J of Pharm Science 1996; 85: 960-964.

Noord JA van, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. Thorax 2000; 55: 289-294.

Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trail of inhaled fluticasone proprionate in patients with chronic obstructive pulmonary -disease. International COPD Study Group. Lancet 1998; 351: 773-780.

PharmaBusiness. What's in the pipeline. August 1998.

Price BD, Cargill K, Wolfe S, Darby H, et al. Salmeterol xinafoate: an analysis of outcomes and cost effectiveness using a primary care database. Respir Med 1998; 92: 1302-1304.

Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. Chest 1997; 112: 336-340.

Redington AE, Rees PJ. Long acting inhaled b2-agonist in the management of asthma: recent advances and current recommendations. Int J Clinical Practice 1998; 52: 482-486.

Rijcken B, Postma DS. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA). In: Maas IAM et al. (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997; I: De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 496-507.

Schermer T, Boom G van de, Dekhuijzen P, et al. Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA). In: Meer L van der, Schouten JSAG (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997; V: Effecten van zorg. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 177-188.

Steinmetz KO, Volmer T, Trautmann M, Kielhorn A. Cost effectiveness of fluticasone and budenoside in patients with moderate asthma. Clinical Drug Investigation 1998; 16: 117-123.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 2. Scenario's over CARA 1990-2005. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu van Loghum, 1990.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenario-analyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.

Tavakkoli A, Rees PJ. Drug treatment of asthma in the 1990s: achievements and new strategies. Drugs 1999; 57: 1-8.

Torphy TJ, Barnette MS, Underwood DC, et al. Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: from concept to clinic. Pulm Pharmacol Ther 1999; 12: 131-135.

Whittaker AJ, Spiro SG. Inhaled steroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000; 6: 104-109.

15 REUMATOÏDE ARTRITIS

Samenvatting

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte, die voornamelijk is gelokaliseerd in de gewrichten. De ziekte gaat vaak gepaard met een toenemende gewrichtsdestructie. RA is een belangrijke oorzaak van chronische pijn en fysieke handicaps. De oorzaak van de ziekte is niet bekend, maar ze vertoont kenmerken van een auto-immuunziekte waarbij erfelijke, hormonale en waarschijnlijk omgevingsfactoren een rol spelen. De ziekte gaat gepaard met een aanzienlijke toename in de immunologische afweer in het gewricht.

Er zijn verschillende aangrijpingspunten voor verbeteringen in de medicamenteuze behandeling van RA:

- Op korte termijn (0-5 jaar) worden verbeteringen van de huidige ontstekingsremmers verwacht: COX-2 remmers (daarvan is er inmiddels een geregistreerd voor RA), NSAID prodrugs en een tweede generatie glucocorticosteroïden. De verbeterde ontstekingsremmers zullen naar verwachting met name minder bijwerkingen voor het maagdarmkanaal hebben en beter inzetbaar zijn voor een grote groep patiënten.
- Doordat steeds gerichter kan worden ingegrepen in het immuunsysteem (met name door 'biologicals'), komen meer effectieve en mogelijk veiliger therapieën beschikbaar. Daarbij gaat het op korte termijn om remmers van pro-inflammatoire processen, de TNF-alpha (Tumor Necrose Factor) remmers, waarvan de eerste middelen in 2000 zijn geregistreerd, en enkele andere cytokine agonisten en antagonisten.
- Daarnaast worden er andere manieren ontwikkeld om het immuunsysteem specifiek te remmen of te stimuleren. Voorbeelden van groepen middelen die het immuunsysteem remmen zijn: monoklonale antilichamen tegen subgroepen van T-cellen, bepaalde antibacteriële middelen en ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-remmers. Anti-inflammatoire processen kunnen bijvoorbeeld worden gestimuleerd door monoklonale antilichamen die beschermende T-cellen stimuleren.
- Voorts worden de mogelijkheden van vaccinatie tegen T-cellen met verzwakte klonen van T-cellen van RA-patiënten onderzocht.
- Tenslotte gaat het om de ontwikkeling van middelen die de migratie van ontstekingscellen vanuit het bloed naar het gewricht remmen met behulp van monoklonale antilichamen die binden aan de adhesiecellen in de bloedvatwand (leumedinen) en de directe toediening van ontstekingsremmende cytokinen.
- Op lange termijn (10-20 jaar) lijkt gentherapie veelbelovend, waarbij genetisch materiaal in de aangedane gewrichten tot expressie wordt gebracht, dat pro-inflammatoire processen remt dan wel anti-inflammatoire processen stimuleert.
- De strategie van vroege 'agressieve' aanpak van de aandoening met de beschikbare middelen heeft zowel op korte, middellange als lange termijn effecten.

Door het beschikbaar komen van de genoemde middelen zal de behandeling op korte of middellange termijn (5-10 jaar) waarschijnlijk doeltreffender worden.

Er is een toekomstscenario opgesteld, waarin de maximale effecten van de nieuwe geneesmiddelen op de gezondheidstoestand van RA-patiënten voor de komende twintig jaar zijn geschat aan de hand van het aantal ziektejaarequivalenten (het aantal ziektejaren in de bevolking, gecorrigeerd voor ernst). Het aantal RA-patiënten per 1-1-2000 is geraamd op 86.600. De verdeling van dit aantal over ernststadia is als volgt: 10% licht, 60% matig en 30% ernstig. Op basis van de aantallen patiënten per ernststadium en een wegingsfactor per ernststadium komt het aantal ziektejaarequivalenten in 2000 op 45.500. Als gevolg van de groei en vergrijzing van de bevolking zal het aantal ziektejaarequivalenten voor RA-patiënten in 2020 zijn opgelopen tot 56.700 (alle overige omstandigheden gelijkblijvend).

De mogelijke effecten van de verschillende klassen nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten zijn bepaald aan de hand van veranderingen in de verdeling over ernststadia en de wegingsfactoren. Deze veranderingen zijn hoofdzakelijk geschat op basis van literatuur en opinies van experts. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten. Hierdoor loopt de schatting van het aantal ziektejaarequivalenten in 2020 uiteen van 34.600 tot 52.800 (inclusief het effect van de demografische ontwikkeling). De nieuwe geneesmiddelen kunnen de effecten van de demografische ontwikkeling derhalve gedeeltelijk of meer dan teniet doen. Dit effect wordt hoofdzakelijk bereikt door de middelen die gerichter kunnen ingrijpen in het immuunsysteem (de 'biologicals').

De gevolgen voor de gezondheidszorg zijn alleen in kwalitatieve termen in beeld gebracht.

Het volume en de kosten van extramurale farmaceutische hulp zullen toenemen. Dit komt niet alleen door een toenemend gebruik van verbeterde ontstekingsremmers en een vroege agressieve behandelingsstrategie, maar ook door het gebruik van 'biologicals', die vooralsnog een zeer hoge prijs hebben. De omvang van de kostenstijging hangt bovendien sterk samen met het aantal patiënten dat met 'biologicals' behandeld zal worden. De schattingen hierover lopen thans nog sterk uiteen.

Geconcludeerd kan worden dat de medisch-technologische ontwikkelingen tot gevolg hebben dat het volume aan farmaceutische zorg per RA-patiënt de komende jaren zal toenemen. Dit zal gepaard gaan met toenemende kosten in deze zorgsector (met name door de 'biologicals'). Ook zal er een toename zijn in de hoeveelheid tweedelijns zorg die er per patiënt besteed zal moeten worden om deze middelen doeltreffend toe te passen. Daarentegen zullen er als gevolg van deze ontwikkelingen in de toekomst waarschijnlijk bijwerkingen van geneesmiddelen voorkomen kunnen worden en de progressie van de ziekte worden vertraagd. Dit zal zowel acuut als op den duur leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg per patiënt. Ook zal dit wellicht in de verdere toekomst kunnen leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid verpleeghuiszorg en thuiszorg per patiënt.

15.1 Farmacotherapie bij reumatoïde artritis: huidige situatie en toekomstverwachtingen

H.W. Nab, F.C. Breedveld

15.1.1 Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte, die voornamelijk is gelokaliseerd in de gewrichten. Hoewel de kleine gewrichten van handen en voorvoeten het vaakst zijn aangedaan, kan de ontsteking zich vrijwel overal voordoen. Bij de meeste patiënten ontwikkelt zich een kenmerkend klinisch beeld met pijn, ochtendstijfheid, symmetrische zwelling van enige gewrichtsgroepen en bewegingsbeperking. De ernst van de gewrichtsontsteking wisselt in de tijd.

De zwellingen zijn het gevolg van ontsteking van het synoviaalmembraan (een vlies dat het gewrichtskapsel van binnen bekleedt) en een toename van de gewrichtsvloeistof. Het gaat vaak gepaard met een toenemende gewrichtsdestructie. Het beloop wordt hierdoor in grote mate bepaald, maar kan sterk variëren tussen verschillende patiënten. RA is een belangrijke oorzaak van chronische pijn en fysieke handicaps. Daarnaast kunnen in organen ziekteverschijnselen voorkomen, zoals in de longen en het hart.

De oorzaak van de ziekte is niet bekend, maar ze vertoont kenmerken van een autoimmuunziekte waarbij erfelijke, hormonale en waarschijnlijk omgevingsfactoren een rol spelen. De ziekte gaat gepaard met een aanzienlijke toename in de immunologische afweer in het gewricht. Mogelijk worden de cellen van de synoviaalmembraan voortdurend gestimuleerd door antigenen (eiwitten die een immuunreactie opwekken) afkomstig van een micro-organisme of door lichaamseigen antigenen, met als gevolg chronische ontstekingen.

Hoewel het inzicht in de mechanismen van de ontsteking en de gewrichtsdestructie de laatste jaren sterk is toegenomen, is primaire preventie niet mogelijk omdat er onvoldoende inzicht is in de determinanten van RA. Er is geen eenvoudige diagnostische test

voor RA en de diagnose wordt gesteld op basis van een aantal criteria. Door het ontbreken van een goede diagnostische test is ook secundaire preventie (vroege opsporing door middel van screening) niet mogelijk. Vroege diagnostiek is echter van groot belang omdat er aanwijzingen zijn dat vroege en agressieve farmacotherapie een gunstige invloed heeft op het beloop van de ziekte.

Behandeling van RA richt zich op het tegengaan van het ziekteproces en het bestrijden van de syptomen. Therapie is verder gericht op behoud van functie. Naast farmacotherapie kan de behandeling onder meer bestaan uit fysiotherapie en chirurgie (bijvoorbeeld door het vervangen van de aangedane gewrichten door kunstgewrichten en het verwijderen van ontstoken synoviaalmembraan). Ondanks de beschikbaarheid van een aanzienlijk aantal geneesmiddelen is het effect bij veel patiënten niet voldoende of moet het gebruik vanwege bijwerkingen worden gestaakt. Daarom wordt er naarstig gezocht naar nieuwe middelen die effectiever zijn en minder bijwerkingen hebben.

15.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

De huidige medicamenteuze therapie kan onderverdeeld worden in enerzijds middelen die primair de symptomen verminderen, met name pijn en ontsteking (symptom modifying antirheumatic drugs, SMARD's) en anderzijds in middelen waarvan aangenomen wordt dat ze het onderliggende ziekteproces beïnvloeden en mogelijk de gewrichtsschade beperken (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD's). De laatste groep wordt ook wel aangeduid als 'langzaam werkende antireumatica'. Daarnaast worden vaak glucocorticoïden gebruikt, die soms tot de SMARD's en soms tot de DMARD's worden gerekend.

Symptoombestrijdende middelen (SMARD's)

Bij geringe ontstekingsactiviteit kan een middel dat alleen de pijn stilt, zoals paracetamol, voldoende zijn. Verder worden frequent niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gebruikt. De NSAID's zijn de meest gebruikte geneesmiddelen bij RA. In lage doseringen zijn ze voornamelijk pijnstillend, in hoge doseringen hebben ze ook een ontstekingsremmend effect. Een belangrijke bijwerking van deze middelen is een verhoogde kwetsbaarheid van het maagslijmvlies. Hierdoor kunnen zweren in het maag-darmkanaal ontstaan, met bloeding en perforatie tot gevolg. De frequentie van bijwerkingen verschilt tussen de NSAID's. Ibuprofen en diclofenac behoren tot de NSAID's met de minste bijwerkingen. Ter bescherming van het maag-darmslijmvlies kan gelijktijdig misoprostol of omeprazol genomen worden. NSAID's werken ondanks ontstekingsremmende eigenschappen slechts symptomatisch: progressie van gewrichtsbeschadiging wordt niet afgeremd. Mits goed gedoseerd lijken de diverse NSAID's wat betreft de effectiviteit onderling redelijk vergelijkbaar.

Recent zijn verbeterde NSAID's op de markt gekomen, de COX-2 remmers. *Tekstblok 15.1* geeft hierop een toelichting.

Tekstblok 15.1: Minder bijwerkingen van recent op de markt gekomen NSAID's?

NSAID's remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX), het centrale enzym in de vorming van prostaglandinen (prostaglandinen zijn afgeleiden van essentiële vetzuren, die o.a. invloed hebben op het maagslijmvlies). De lagere prostaglandinespiegels zijn verantwoordelijk voor de vermindering van pijn, koorts en ontstekingsreacties, maar ook voor de verhoogde kwetsbaarheid van het maagslijmvlies. Recentelijk is aangetoond dat er van het enzym cyclo-oxygenase tenminste 2 vormen bestaan: COX-1 en COX-2. COX-1 is in relatief constante hoeveelheid aanwezig in de weefsels en wordt verantwoordelijk geacht voor de productie van prostaglandinen met een soort huishoudelijke functie, zoals de bescherming van het maagslijmvlies. COX-2 is onder normale omstandigheden niet aanwezig in weefsels, maar de concentratie kan sterk toenemen tijdens ontstekingsprocessen. Verondersteld wordt dat NSAID's hun ontstekingsremmende effect uitoefenen door remming van COX-2 en dat de gelijktijdige remming van COX-1 de ongewenste bijwerkingen op het maagdarmkanaal veroorzaakt. Momenteel worden NSAID's ontwikkeld die alleen COX-2 remmen, waardoor de bijwerkingen zouden verminderen met behoud van effectiviteit. Meer selectieve COX-2 remmers zoals celecoxib en rofecoxib zijn recentelijk ook in Nederland tot de markt toegelaten. Voor RA is alleen celecoxib geregistreerd, terwijl voor artrose zowel celecoxib als rofecoxib zijn geregistreerd (zie *hoofdstuk 16 in deel A*).

Een andere manier om de maagdarmklachten te verminderen is het toedienen van een onwerkzame stof die pas na omzetting in het lichaam, als het maagdarmkanaal al gepasseerd is, actief wordt (prodrug). Het in 1991 geregistreerde nabumeton is zelf weinig actief, maar bereikt zijn feitelijke activiteit pas na omzetting in de lever, waarna het niet meer in het maagdarmkanaal komt. Hierdoor zou het minder maagdarmklachten geven. Een veiliger profiel van nabumeton is in de praktijk nog niet duidelijk gebleken.

Langzaamwerkende antireumatica (DMARD's)

Langzaamwerkende antireumatica remmen het ziekteproces en bewerkstelligen daardoor vermindering van symptomen, zoals pijn. Ze hebben geen direct pijnstillende werking, en het therapeutische effect treedt pas in na enkele weken tot maanden. Het werkingsmechanisme van de meeste DMARD's is niet geheel bekend. Er wordt gedacht dat deze middelen het beloop van RA beïnvloeden, en mogelijk de gewrichtsdestructie vertragen. Tot voor kort was het gebruikelijk om DMARD's in te zetten wanneer NSAID's onvoldoende effect hebben. Tegenwoordig worden ze ook wel vroeg ingezet omdat de irreversibele schade van de gewrichten vooral in het eerste stadium van de ziekte optreedt. Tot deze groep kunnen worden gerekend:

- de chinolinederivaten (chloroquine en hydroxychloroquine);
- de goudverbindingen (auranofine en aurothioglucose);
- de immunosuppressiva (methotrexaat, ciclosporine, leflunomide, azathioprine en cyclofosfamide);
- overige middelen (sulfasalazine en penicillamine).

Voor de vroege behandeling van RA met DMARD's wordt vaak gekozen tussen hydroxychloroquine, methotrexaat en sulfasalazine. Deze medicijnen worden vrij goed getolereerd (zie voor meer details over de werkingsmechanismen en bijwerkingen van deze groepen DMARD's *tekstblok 15.2*).

Tekstblok 15.2: Werkingsmechanismen van groepen DMARD's

Chinolinederivaten
De werkzaamheid van hydroxychloroquine is waarschijnlijk de remming van de vrijmaking van interleukine-1. Het is wat minder effectief dan de andere DMARD's, maar heeft ook minder bijwerkingen.

Goudverbindingen
Sedert vele jaren worden goudverbindingen gebruikt bij de behandeling van RA. Het werkingsmechanisme bij RA is niet bekend. Het therapeutisch effect van goud begint pas na zo'n 4-6 maanden. Oraal is het veel minder effectief dan intramusculair.

Immunosuppressiva
Immunosuppressiva onderdrukken geheel of gedeeltelijk één of meer reacties van het immunologisch systeem. Immunosuppressiva worden vanwege hun toxiciteit in het algemeen pas ingezet als andere DMARD's onvoldoende effect sorteren of gestaakt moeten worden wegens ernstige bijwerkingen. Azathioprine remt de woekering van lymfocyten (witte bloedlichaampjes). Het wordt beperkt gebruikt vanwege het risico op onderdrukking van de beenmergfunctie en de mogelijke kankerverwekkende eigenschappen. Methotrexaat, dat waarschijnlijk alleen in hoge doses immunosuppressief werkt, remt de DNA-synthese en daardoor de deling van cellen, en waarschijnlijk tevens de vrijmaking van cytokinen. Het werkingsmechanisme bij RA is echter nog niet geheel duidelijk. Het wordt vaak gegeven samen met foliumzuur om de toxische effecten op de lever te beperken. Recentelijk is leflunomide geregistreerd voor RA. De active metaboliet van leflunomide remt de celdeling waardoor de woekering van lymfocyten wordt geremd. Het blijkt ongeveer even effectief als sulfasalazine of methotrexaat. De bijwerkingen van dit middel zouden het gebruik in de praktijk wel eens kunnen beperken.
Ciclosporine remt specifiek T-cellen en verhindert de vrijmaking van interleukine. Bijwerkingen zijn met name hypertensie en nierfalen, die de therapeutische waarde ernstig belemmeren. Cyclofosfamide wordt vrijwel niet meer gebruikt. Het is duidelijk effectief, maar heeft ernstige bijwerkingen. Het verhoogt bijvoorbeeld het risico op kanker.

Overige middelen
Uit de DMARD sulfasalazine ontstaan in het maagdarmstelsel mesalazine, dat ontstekingsremmende eigenschappen heeft, en sulfapyridine met een antibacteriële werking. Waarschijnlijk is vooral dit laatste effect van belang bij RA. Het werkingsmechanisme van penicillamine bij RA is onbekend. Verbetering treedt pas 2-3 maanden na het begin van de behandeling in. Penicillamine is ongeveer even effectief als 'goud' maar veroorzaakt meer bijwerkingen.

De meeste middelen werken goed op redelijk korte termijn, en ongeveer tweederde van de patiënten heeft een duidelijke klinische respons op deze middelen (ACR, 1996). De problemen nemen echter toe met lange-termijntherapie. Minder dan 20% van de patiënten houdt een therapie met DMARD's langer dan 5 jaar vol. De helft stopt ermee vanwege te weinig effectiviteit en de rest vanwege bijwerkingen (Firestein & Zvaifler, 1997). Het profiel van methotrexaat lijkt het gunstigst. De laatste jaren is het toepassen van combinatietherapie van verschillende DMARD's toegenomen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat met sulfasalazine. Het onderzoek naar het effect van deze combinaties is echter nog beperkt.

Glucocorticoïden

Glucocorticoïden, zoals prednison, zijn snelwerkende ontstekingsremmende middelen, die een ruimer indicatiegebied kennen. Zij worden al decennialang toegepast in de behandeling van RA. Ze beïnvloeden vrijwel alle cellen en orgaansystemen en onderdrukken onder andere de reactiviteit van lymfocyten en remmen de productie van prostaglandinen en cytokinen. Mogelijk remmen ze ook de gewrichtsdestructie, waardoor

ze soms tot de DMARD's worden gerekend (Laan, 1999). Alhoewel glucocorticoïden een sterke ontstekingsremmende werking hebben, zijn ze vanwege de frequente bijwerkingen geen middelen van eerste keuze. Korte kuren van een oraal glucocorticoïd, meestal in lage dosis, of middels een depot gegeven als intramusculaire injectie, worden vaak gebruikt bij actieve ziekte bij de start van de therapie met een DMARD. Dit gebeurt om de symptomen onder controle te houden voordat het effect van de DMARD inzet. Ook worden ze vaak gebruikt om een acute opleving van de ziekte op te vangen, met name wanneer DMARD-therapie gefaald heeft. Glucocorticoïden kunnen ook door injecties in het gewricht gegeven worden bij lokale tekenen van ontstekingsactiviteit, of intraveneus in een hoge dosis als puls-therapie. Glucocorticoïden hebben verschillende bijwerkingen, zoals een verhoogde gevoeligheid voor infecties, maagdarmklachten en -zweren, hypertensie, diabetes mellitus en osteoporose. Bijwerkingen zijn gerelateerd aan de dosis en duur van de behandeling.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij RA

In *tabel 15.1* wordt een overzicht gepresenteerd van de middelen die in de afgelopen decennia zijn geregistreerd met de indicatie RA. Tot de jaren negentig werden er vooral veel NSAID's geregistreerd, terwijl in de jaren negentig tevens een aantal DMARD's/immunosuppressiva werden ingeschreven. In 2000 zijn de eerste COX-2 remmer (celecoxib) en de eerste 'biologicals' (etanercept en infliximab) geregistreerd voor RA (zie verder *paragraaf 15.1.3*).

De meeste DMARD's werden al gebruikt voor andere indicaties voordat ze voor RA werden geregistreerd. *Tabel 15.1* geeft ten dele een vertekend beeld, omdat enkele oude middelen al gebruikt werden voordat registratie van geneesmiddelen mogelijk was

Tabel 15.1: Geneesmiddelen voor de behandeling van RA met jaar van registratie[a] (Bron: DATHUG-ACBG).

NSAID's	Jaar	DMARD's	Jaar
indometacine	1965	hydroxychloroquine	1966
ibuprofen	1969	penicillamine	1975
azapropazon	1972	azathioprine	1978
naproxen	1974	cyclofosfamide	1981
sulindac	1975	auranofine	1985
diclofenac	1976	aurothioglucose	1990
tolmetine	1977	chloroquine	1990
flurbiprofen	1978	sulfasalazine	1991
piroxicam	1980	tenidap	1994
tiaprofeenzuur	1981	methotrexaat	1994
ketoprofen	1984	ciclosporine	1996
tolfenaminezuur	1988	leflunomide	1999
nabumeton	1991	etanercept	2000
meloxicam	1996	infliximab	2000
aceclofenac	1997		
celecoxib	2000		

a) de glucocorticoïden zijn niet in de tabel opgenomen.

(1963), en sommige DMARD's voorlopig werden toegelaten tot de markt voordat ze veel later officieel werden geregistreerd. Goudtherapie werd bijvoorbeeld al meer dan zestig jaar geleden geïntroduceerd voor de behandeling van RA, de antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine worden al sinds de jaren vijftig toegepast bij verschillende reumatische aandoeningen en penicillamine wordt al onderzocht bij RA sinds de jaren zestig.

Tenidap werd in 1994 geregistreerd maar is nooit in de handel geweest wegens een negatief advies van de Amerikaanse Food and Drug Administration. De reden hiervoor was onder andere de hoge frequentie van proteïnurie (eiwit in de urine) bij patiënten. Kort voordat tenidap werd geregistreerd leek het evenwel veelbelovend (STG, 1993).

15.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Naast de toegenomen mogelijkheden voor een betere diagnosestelling zijn er verschillende aangrijpingspunten voor verbeteringen in de medicamenteuze behandeling van RA:

- betere toepassing van bestaande middelen door toename van vroege en agressieve behandeling met combinatietherapieën van bestaande middelen (DMARD's en corticosteroïden);
- betere beheersing van de ontstekingsremming door het ontwikkelen van NSAID's en DMARD's, die minder bijwerkingen hebben;
- gerichter ingrijpen in het immuunsysteem, waarmee een verschuiving plaatsvindt van het bestrijden van symptomen naar het beïnvloeden van het primaire ziekteproces.

Deze aangrijpingspunten komen ook aan de orde in de verschillende toekomstverkenningen die voor RA in de jaren 90 zijn uitgevoerd. Daarbij gaat het om scenariostudies in opdracht van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG, 1991; STG, 1993) en om de Volksgezondheid Toekomst Verkenning uit 1997 (Van der Linden & Miedema, 1997; Melief, 1997). In deze paragraaf komen de nieuwste inzichten en verwachtingen aan de orde, waarbij tevens de toekomstverwachtingen uit het verleden worden geëvalueerd.

Betere diagnosestelling

De in 1991 voorspelde verbetering van diagnostiek is ten dele bereikt door betere definiëring van een aantal criteria waaraan de patiënt moet voldoen alvorens de diagnose wordt gesteld (STG, 1991). Daarnaast bieden nieuwe diagnostische technieken, zoals de MRI-scan, nieuwe mogelijkheden om het ziekteproces in een vroeg stadium gedetailleerd af te beelden (Kainberger, 1996). Hierdoor kan de diagnose met steeds meer zekerheid vroeg worden gesteld, kan de activiteit van de ziekte steeds beter worden ingeschat en worden prognostische factoren in kaart gebracht (Van Riel, 1996). Dit kan ook van nut zijn voor de farmacotherapie, omdat hierdoor een betere selectie kan worden gemaakt van patiënten, het geneesmiddelgebruik aangepast kan worden aan de individuele patiënt, en de behandeling vroeg kan worden ingezet.

Betere toepassing van bestaande middelen

Van de al bestaande geneesmiddelen wordt het gebruik van verschillende combinaties van DMARD's getest, bijvoorbeeld methotrexaat in combinatie met ciclosporine of met sulfasalazine. Combinatietherapie wordt steeds vaker en vroeger in de ziekte toegepast en het is waarschijnlijk dat het beloop van de ziekte erdoor kan worden verbeterd ten opzichte van monotherapie. Uitgezocht moet nog worden bij welke patiënten en wanneer combinatietherapie het beste ingezet kan worden en welke combinaties in welke dosering het beste resultaat opleveren. Tevens wordt getracht de maagdarmbijwerkingen van reeds beschikbare NSAID's te verminderen door tegelijkertijd beschermende middelen te geven.

Betere beheersing van de ontstekingsremming

Er zijn momenteel twee benaderingen om tot veiliger NSAID's te komen: de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met minder intrinsieke bijwerkingen en het ontwikkelen van prodrugs die minder maagbezwaren geven. Er is een aantal nieuwe NSAID's in verschillende stadia van ontwikkeling, waarvan geclaimd wordt dat ze heel specifiek COX-2 remmen. Twee daarvan zijn inmiddels op de markt (rofecoxib en celecoxib). Alhoewel de verbeterde veiligheid, met name op de lange termijn, nog moet blijken, zullen nieuwe NSAID's waarschijnlijk resulteren in minder bijwerkingen met name op het maagdarmstelsel. Daarnaast is een aantal NSAID's in een vroeg stadium van ontwikkeling, die zijn afgeleid van bestaande NSAID's. Hierbij wordt vooral beoogd om ze minder toxisch te maken voor het maagdarmkanaal (Choy & Scott, 1997).

Gerichter ingrijpen in het immuunsysteem

Bij het zoeken naar aangrijpingspunten voor betere therapieën ligt de nadruk momenteel op het reguleren van een dysfunctionerend immuunsysteem. Hierbij worden twee strategieën gevolgd: (a) remming van pro-inflammatoire processen en (b) stimulatie van anti-inflammatoire mechanismen. Hierbij gaat het om de twee kanten van het complexe evenwichtssysteem in de cellen die de immuunactiviteit reguleren. Er worden verschillende stoffen onderzocht die de ongewenste processen in het immuunsysteem 'tegenwerken', de zogenoemde 'antagonisten'. Deze kunnen zowel pro- als anti-inflammatoir zijn:

- Er worden verschillende cytokine-agonisten en antagonisten onderzocht. Cytokinen zijn boodschapper-eiwitten met een effect op veel verschillende weefseltypen. Ze kunnen onderverdeeld worden in ontstekingsbevorderende en ontstekingsremmende cytokinen. Bij RA zijn teveel ontstekingsbevorderende cytokinen, waarbij met name TNF (tumor necrose factor)-alpha en interleukine-1 (IL-1) een belangrijke rol spelen. De cytokinen activeren enzymen (matrix metalloproteïnases, MMP's), zoals collagenase dat collageen (bindweefsel) afbreekt, hetgeen leidt tot kraakbeenbeschadiging en tot gewrichtsdegeneratie. De activiteit van de MMP's wordt geremd door TIMP's (tissue inhibitors of metalloproteïnases). Bepaalde ontstekingsremmende cytokinen, zoals interleukine-10, kunnen de aanmaak van MMP's remmen en aanzetten tot pro-

duktie van TIMP's. Bindweefsel en kraakbeen worden afgebroken wanneer er lokaal meer actieve MMP's zijn dan TIMP's (Breedveld 1998, Cawston, 1998, Szekanecz, 1998). Het onderzoek naar remming van TNF-alpha is het verst gevorderd en inmiddels zijn de eerste TNF-alpha antagonisten voor de behandeling van RA in Nederland op de markt (etanercept, infliximab). De resultaten van de TNF-alpha antagonisten zijn veelbelovend. Ze geven op korte termijn een duidelijk symptomatisch effect, vertragen de gewrichtsdegeneratie en veroorzaken weinig bijwerkingen. De lange termijn effectiviteit en bijwerkingen moeten nog blijken. Infliximab wordt gecombineerd met methotrexaat om de vorming van antilichamen te onderdrukken. Combinatie van de TNF-alpha antagonisten met andere DMARD's wordt nog verder onderzocht. Blokkade van interleukine-1 is de volgende stap die wordt getest. Daarnaast zijn er trials gaande met verschillende andere cytokine-agonisten en antagonisten, maar de resultaten zijn vooralsnog minder veelbelovend dan die met TNF-alpha antagonisten.

- Gepoogd wordt het ontstekingsproces te remmen met verschillende soorten monoklonale antilichamen (MA's) tegen T-lymfocyten. Er zijn MA's in ontwikkeling die gericht zijn tegen subgroepen van T-cellen (CD4, CD7) en MA's die juist beschermende T-cellen stimuleren.
- Er worden verschillende methoden onderzocht om metalloproteïnases (MMP's) te antagoneren, bijvoorbeeld door de aanmaak te remmen, of de werking tegen te gaan, of door endogene antagonisten van MMP's de TIMP's te stimuleren. Dit kan bijvoorbeeld met stoffen die afgeleid zijn van tetracycline (Cawston, 1998), dat collagenase remt. Zo lijkt minocycline effectief in een vroeg stadium bij milde ziekte. Lange termijn onderzoek in grote groepen ontbreekt echter nog. MMP's lijken enigszins op het enzym angiotensin converting enzyme (ACE) en verschillende ACE-remmers worden onderzocht om de MMP's specifiek te remmen. Omdat enkele van deze geneesmiddelen al lang bekend zijn, zouden ze bij gebleken effectiviteit binnen een redelijke termijn ook beschikbaar kunnen zijn voor RA.

Een andere manier om gericht in te grijpen in het immuunsysteem bestaat uit vaccinatie en het opwekken van tolerantie. Zo wordt er gewerkt aan een vorm van vaccinatie tegen T-cellen, met verzwakte klonen van T-cellen afkomstig uit het synoviaalvocht van patiënten met RA. In fase 2 onderzoek werden hiermee al gunstige effecten waargenomen.

De inductie van tolerantie tegen autoantigenen door toediening van bepaalde antigenen, zoals collageen type II of subreum wordt al langer onderzocht. De resultaten van de toediening van collageen type II wijzen op een geringe effectiviteit, maar er zijn geen toxische effecten. Onduidelijk is nog in welke mate de co-medicatie (NSAID's) de tegenvallende effectiviteit in de studies heeft beïnvloed. Subreum werd al in het STG rapport uit 1993 genoemd als potentieel nieuw middel. Ondanks redelijk gunstige resultaten is dit middel nog niet tot de klinische praktijk doorgedrongen.

Vaccinatie en de ontwikkeling van tolerantie zijn strategieën die in een heel vroeg stadium van de ziekte ingrijpen, en daarom worden ze potentieel van groot belang geacht. Op korte termijn zullen ze echter niet van belang zijn voor de klinische praktijk, mogelijk wel op een termijn van 5 tot 10 jaar. Ook in de VTV-1997 wordt deze ontwikkeling genoemd, echter eveneens zonder termijnaanduiding (Melief, 1997).

Andere aangrijpingspunten

Tenslotte zijn nog twee aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de middellange termijn te noemen:

- Remming van de migratie van ontstekingscellen vanuit het bloed naar het gewricht door beïnvloeding van (adhesie-)cellen in de bloedvatwand, zou een gunstig effect kunnen hebben op de ontstekingsverschijnselen. Dit kan bereikt worden door antilichamen die binden aan de adhesiecellen (Choy, 1998). Een aantal van de trials heeft echter teleurstellende resultaten gegeven. In dit verband zijn ook de in het STG-rapport van 1993 al genoemde leumedinen van belang. Ongetwijfeld zal hun ontstekingsremmende effect ook bij RA nader worden bestudeerd, maar publikaties hierover ontbreken nog. Op korte termijn zullen ze niet beschikbaar komen.
- In ontwikkeling is tevens een tweede generatie glucocorticoïden (Goulding, 1998). Deflazacort, een afgeleide van prednisolon, lijkt minder bijwerkingen te geven dan prednisolon bij behoud van effectiviteit. Het is in enkele landen geregisteerd, echter niet in Nederland.

De ontwikkelingen in de farmacotherapie doen vermoeden dat er op korte tot middellange termijn enkele effectieve therapieën bij zullen komen voor de behandeling van RA. Dit kan de ziekte-uitkomsten verbeteren, en mogelijk tot minder bijwerkingen leiden. Bij RA zijn echter met name de lange termijn (en blijvende) effecten van nieuwe geneesmiddelen van belang en het kan decennia duren voordat hierover valide uitspraken gedaan kunnen worden, en of deze voordelen bieden boven bestaande therapieën.

Samenvattend kan worden gesteld dat er momenteel een aantal veelbelovende therapeutische alternatieven in onderzoek is. Door nieuwe effectieve geneesmiddelen zal waarschijnlijk de snelheid van ontstaan van gewrichtsschade af kunnen nemen, en de morbiditeit, zoals invalidering door gewrichtsdestructie, worden verminderd. De ziekte zal waarschijnlijk effectiever behandeld kunnen worden door meer en betere therapeutische opties. Vroege inzet van combinatietherapie lijkt een trend die voortgang zal vinden. Wanneer er echter niet een duidelijke kentering in de behandelingsmogelijkheden komt, zullen er bij veel patiënten nog steeds chronische ernstige handicaps blijven ontstaan. Niettemin is het beeld anno 2000 over verbeteringen in de farmacotherapie bij RA voor de komende tien jaar positiever dan in 1993. Toen werd het hoogst onzeker geacht dat er op korte termijn grote verbeteringen in het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van RA zouden optreden (STG, 1993).

15.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Er zijn verschillende erfelijke en omgevingsfactoren bekend die de kans op RA vergroten, maar het exacte mechanisme en de oorzaak van RA zijn niet bekend. Hierdoor is het vervangen van een eventueel defect gen nog niet aan de orde. Gentherapie kan echter ook worden toegepast om een bepaalde eigenschap aan een lichaamscel toe te voegen, waardoor de cel bepaalde producten, zoals antilichamen tegen cytokinen, gaat vormen.

De eerste trials met gentherapie gericht tegen cytokinen bij patiënten met RA zijn al aan de gang (Evans et al, 1999). Voordat gentherapie op grote schaal zal kunnen worden toegepast moeten nog veel problemen worden opgelost, met name op het gebied van de veiligheid, maar voor de lange termijn biedt dit veel therapeutische mogelijkheden.
Naast ontstekingsbevorderende cytokines en prostaglandines zijn er ook bepaalde cytokines en prostaglandines die de ontsteking remmen. In proefdieren wordt het effect van directe toediening van ontstekingsremmende prostaglandines onderzocht. De huidige NSAID's gaan via cyclo-oxygenase remming ook de productie tegen van bepaalde ontstekingsremmende prostaglandines. Meer selectieve remming van alleen pro-inflammatoire prostaglandines door nog te ontwikkelen NSAID's biedt mogelijkheden op de lange termijn.

Gezien de snelle toename van basale kennis kan meer inzicht in het homeostatische regulatiemechanisme van het immuunsysteem en in het ontstaan van de gewrichtsschade, nieuwe, meer specifieke aanknopingspunten bieden voor farmacologische therapie. Hierdoor kunnen mogelijk gunstige anti-inflammatoire effecten afzonderlijk bewerkstelligd worden, met vermijding van de ongunstige effecten op andere orgaansystemen.

15.2 Toekomstige farmacotherapie bij reumatoïde artritis: gevolgen voor gezondheid en zorg

M.L. De Bruin

15.2.1 Gevolgen voor de gezondheidstoestand

Introductie van nieuwe middelen voor de behandeling van RA zal gevolgen hebben voor de gezondheidstoestand van patiënten met deze aandoening. In deze paragraaf wordt een toekomstscenario opgesteld, dat uitgaat van de 'maximale' gevolgen die de nieuwe therapeutische behandelingsmogelijkheden die voorzien zijn voor de komende 10 jaar, teweeg kunnen brengen voor de gezondheidstoestand. Als maat voor de ziektelast worden ziektejaarequivalenten bepaald (zie voor verdere toelichting de *Introductie bij deel A*). De veranderingen in de aan de gezondheidstoestand onderliggende parameters zijn bepaald aan de hand van de beschikbare literatuur. Indien deze ontoereikend was zijn de uitspraken gebaseerd op de mening van geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*) of eigen inschatting. Hierbij is een bandbreedte aangehouden in de mogelijke effecten, die de ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod hebben op het aantal ziektejaarequivalenten. Dit resulteert in een gunstigste schatting van de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (lage variant van het aantal ziektejaarequivalenten), een middenvariant en een minst gunstige schatting van het effect van de nieuwe geneesmiddelen (hoge variant van het aantal ziektejaarequivalenten).

Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Allereerst gaat het om de schatting van het aantal patiënten met RA in Nederland. De prevalentie is ontleend aan huisartsenregistraties (zie *tabel 15.2*). Het aantal RA-patiënten op 1-1-2000 is geschat op basis van de gegevens uit *tabel 15.2* en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) en bedraagt 86.600 (29.100 mannen en 57.500 vrouwen).

In de tweede plaats zijn er ernststadia per ziekte onderscheiden. Bij RA worden drie ernststadia onderscheiden: licht, matig en ernstig. De indeling licht/matig/ernstig heeft enkel betrekking op de ziekte in pathofysiologische zin. Daarnaast is er een wegingsfactor per ernststadium als maat voor de kwaliteit van leven. De wegingsfactor heeft een waarde tussen 0 en 1. De slechtst denkbare gezondheidstoestand komt overeen met 0, 1 staat voor de best denkbare gezondheidstoestand. Voor RA is de indeling weergegeven in *tabel 15.3*. Het aantal ziektejaarequivalenten voor RA op basis van bovenstaande gegevens bedraagt in 2000: 45.500 (95% betrouwbaarheidsinterval: 36.500-54.100).

Gegevens van de CMR-Nijmegen, die beschikbaar zijn tot en met 1997, laten zien dat zich recentelijk geen duidelijke veranderingen in de incidentie of prevalentie van RA hebben voorgedaan. De middelen die sedert 1997 op de markt zijn gekomen voor de behandeling van RA, aceclofenac en leflunomide, zijn middelen die vergelijkbaar zijn met de middelen die al beschikbaar waren (Perez-Ruiz et al., 1996; Schuna & Megeff, 2000). Het kan worden verondersteld dat deze middelen geen noemenswaardige veranderingen in de prevalentieverdeling over de ernststadia en/of wegingsfactoren met zich hebben gebracht in de periode 1997-2000.

Het steeds vroeger 'agressiever' behandelen van RA-patiënten, een trend die al enkele jaren in een beginstadium verkeert, komt hierna aan de orde.

Tabel 15.2: Prevalentie van RA (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht[a]; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+
Mannen	0,22	0,44	2,50	6,68	10,07	10,16
Vrouwen	0,29	0,32	3,33	9,91	19,22	27,29

a) gemiddelde van drie huisartsenregistraties (Continue Morbiditeits Registratie (CMR) Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Tabel 15.3: Ernststadia van reumatoïde artritis met bijbehorende verdeling van de prevalentie en wegingsfactoren (Bron: Van der Maas & Kramers, 1997).

Ernststadium	Percentage van de prevalentie	Wegingsfactor (95%-betrouwbaarheidsinterval)
licht	10%	0,79 (0,70-0,87)
matig	60%	0,63 (0,49-0,78)
ernstig	30%	0,06 (0,04-0,08)

Gevolgen voor het aantal ziektejaarequivalenten

I. Vroege agressieve behandelingsstrategie

De eerste twee toekomstverwachtingen die in *paragraaf 15.1.3* zijn beschreven, betere diagnosestelling en betere toepassing van bestaande middelen, kunnen worden samen genomen en worden beschouwd als een trend om RA-patiënten steeds vroeger en agressiever te gaan behandelen. De behandeling wordt hierbij steeds beter op de individuele patiënt toegespitst. Hoewel heden ten dage algemeen geaccepteerd is dat zo vroeg mogelijk starten met DMARD-therapie gunstiger is voor het verloop van de ziekte, zal de implementatie van deze aanpak de komende jaren nog steeds verder toenemen. Ook blijft men nog steeds op zoek naar de optimale medicijnencombinatie en het doseringsschema.

Het gunstige effect dat met vroege combinatietherapie te behalen valt ten opzichte van monotherapie is voor een aantal combinaties beschreven in de literatuur (Mottonen et al., 1999). In deze onderzoeken zijn de middelen meestal getest bij recent gediagnosticeerde patiënten met actieve ontstekingen. Bij deze patiënten is de kans op een gunstig effect groot. Aangezien dit geen representatieve steekproef van de RA-patiënten is, zullen de te behalen effecten in de dagelijkse praktijk naar alle waarschijnlijkheid lager zijn. Wel zijn de resultaten een goede schatting van het maximaal haalbare effect. De in de literatuur beschreven effecten die behaald werden zijn: gedurende 1,5-2 jaar minder progressie van de gewrichtschade (een vertraging van circa 50%) met de combinatietherapie, die evengoed tot beter werd verdragen als monotherapie met DMARD's. De klinische scores, een maat voor de ernst van de ziekte, waren na 1,5-2 jaar gelijk of beter.

Ook zijn er aanwijzingen dat combinatietherapie van bestaande middelen met nieuwe middelen (zoals TNF-alpha remmers) beter werkt dan elk van deze (nieuwe) middelen alleen (Schuna & Megeff, 2000). De trend van de vroege agressieve behandeling met combinatietherapie zal dus waarschijnlijk met het intreden van nieuwe middelen blijven bestaan. Het is dan echter geen afzonderlijk effect meer dat pas optreedt nadat de middelen al lang in monotherapie worden toegepast, maar een effect dat tegelijkertijd met het op de markt komen van nieuwe middelen optreedt en beschouwd moet worden als een onderdeel van het effect van het nieuwe middel dat zo optimaal mogelijk gedoseerd wordt.

- Wie heeft er baat bij?

Personen die baat zullen hebben bij deze ontwikkeling zijn zowel de nieuw gediagnostiseerde patiënten als patiënten bij wie er een snelle verergering van de ziekte optreedt en die momenteel nog geen combinatietherapie krijgen. Dit zal een gedeelte van de patiënten met lichte tot matige RA zijn. Exacte gegevens over dit aandeel ontbreken.

- Wat zijn de gevolgen?

De afgenomen progressie zal zich op den duur uiten in een verschuiving over de ernststadia richting minder ernstige vormen. Het duurt namelijk langer voordat een lichte respectievelijk matige RA-patiënt een matige respectievelijk ernstige RA-patiënt wordt. Voor een deel van de lichte en matige RA-patiënten wordt de doorstroom naar een hoger ernststadium tijdelijk tegen gehouden. Gegevens over de verblijfstijden in de verschil-

lende ernststadia zijn echter niet bekend.

Tijdens de expertmeeting werd een verschuiving van ernstig naar matig en van matig naar licht van enkele procenten plausibel geacht. Aangenomen wordt dat dit een verschuiving van 0-4 procentpunten van matig naar licht respectievelijk ernstig naar matig zal zijn (0 procentpunten in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant). Gedurende de komende 5 jaar zal de algemene implementatie van deze aanpak plaatsvinden. Het zal vervolgens nog ongeveer 10 jaar (2010) duren voordat de eerste verschuiving over de ernststadia zichtbaar wordt. Daarna zal het nog 5 jaar duren voordat het nieuwe evenwicht zich volledig heeft ingesteld. De met deze aanpak maximaal te behalen gezondheidswinst zal dus pas over circa 15 jaar (2015) bereikt worden.

De verminderde bijwerkingen die bij de combinatietherapie zijn gevonden, zijn minimaal en niet eenduidig, en deze zullen niet leiden tot een verhoging van de wegingsfactor.

II. Verbetering huidige ontstekingsremmers

Momenteel worden er diverse nieuwe NSAID's ontwikkeld die minder bijwerkingen hebben dan de reeds bestaande middelen. Het is te verwachten dat deze nieuwe middelen met name minder bijwerkingen op het maagdarmkanaal, zoals maagbloedingen, zullen veroorzaken. Deze gunstige effecten op korte termijn zijn voor een aantal van de middelen in de literatuur beschreven (Schuna & Megeff, 2000; Van Roon et al., 2000). Aangetoond is dat COX-2 selectieve NSAID's significant minder erosies en ulcera veroorzaken dan niet-selectieve NSAID's, bij een vergelijkbare werkzaamheid. Het is echter niet duidelijk of deze endoscopisch vastgestelde verschillen ook klinisch relevant zijn. Verder worden er minder meldingen gemaakt van buikpijn, misselijkheid en spijsverteringsklachten.

Op lange termijn is nog niet duidelijk wat de gevolgen van behandeling met COX-2 remmers zullen zijn. Theoretisch zou het gebruik tot stoornissen in de vruchtbaarheid en de botombouw kunnen leiden (Van Roon et al., 2000).

- Wie heeft er baat bij?

Een gedeelte van de RA-patiënten verdraagt geen langdurig gebruik van NSAID's vanwege de (maagdarm)bijwerkingen. Met de nieuwe (COX-2 selectieve) NSAID's wordt het voor een aantal van deze patiënten wellicht wél mogelijk deze ontstekingsremmende pijnstillers te gebruiken, waardoor hun kwaliteit van leven zal verbeteren. Tijdens de expertmeeting werd geschat dat 1 op de 10 RA-patiënten geen NSAID's verdraagt. Het zijn deze patiënten die baat zouden kunnen hebben bij de nieuwe middelen. Het is niet waarschijnlijk dat al deze patiënten hiervan kunnen profiteren: er zullen altijd RA-patiënten blijven die ook de nieuwe middelen niet kunnen verdragen.

Wanneer wordt verondersteld dat de helft van de RA-patiënten die momenteel geen NSAID's verdraagt er een verbetering van de kwaliteit van leven zal optreden, en dat voor patiënten die de huidige NSAID's al goed verdragen de nieuwe middelen geen verbetering zullen betekenen, dan heeft slechts circa 5% van de RA-patiënten baat bij deze nieuwe ontwikkeling.

- Wat zijn de gevolgen?

Behandeling met de nieuwe middelen leidt tot eenzelfde mate van ontstekingsremming en pijnstilling bij RA-patiënten als met de middelen die momenteel beschikbaar zijn. Ook hebben de nieuwe middelen geen gevolgen voor het beloop van de ziekte. Het enige wat de verbeterde ontstekingsremmers kunnen betekenen is een verbetering van de kwaliteit van leven voor RA-patiënten die de huidige NSAID's niet verdragen. In hoeverre deze kwaliteit verbeterd kan worden is mede afhankelijk van de ernst van de aandoening. Bij ernstige RA-patiënten zal de pijnverlichting en ontstekingsremming die met deze middelen te behalen valt in het niet vallen bij alle andere klachten en belemmeringen in het dagelijks leven waar dergelijke patiënten mee te kampen hebben. Voor de lichte en matige RA-patiënt zal er nog wel wat winst te behalen zijn. De verbetering van de kwaliteit van leven van circa 5% van de lichte en matige RA-patiënten zal leiden tot een verhoging van de wegingsfactor van de hele groep lichte en matige RA-patiënten. Aangezien het slechts een klein aandeel van deze mensen is die de verhoging van de wegingsfactor veroorzaakt, zal de verandering van de gehele groep nooit groot kunnen zijn. Tijdens de expertmeeting werd een verhoging van de wegingsfactor van de lichte en matige RA-patiënten van 0-2 procentpunten aannemelijk geacht (0 procentpunten in de hoge variant, 1 procentpunt in de middenvariant en 2 procentpunten in de lage variant).

Deze verbetering treedt onmiddellijk op wanneer de patiënten de middelen gaan gebruiken. Het gaat immers om ontstekingsremming en pijnstilling, die enkele uren na het innemen van de middelen optreden. Binnen nu en 10 jaar zullen er een aantal nieuwe middelen op de markt komen en zullen alle patiënten die hierbij baat hebben deze middelen gebruiken. De maximaal te behalen gezondheidswinst van deze ontwikkeling zal ook over 10 jaar (2010) bereikt zijn.

III. Gerichter ingrijpen in het immuunsysteem

In *paragraaf 15.1.3* worden diverse nieuwe middelen beschreven die gerichter ingrijpen op het immuunsysteem dan de huidige DMARD's. Veel van deze 'biologicals' zijn bij RA-patiënten getest en geven in een aantal gevallen positieve resultaten (Dinant & Dijkmans, 1999). Inmiddels zijn de eerste TNF-alpha remmers op de markt in Nederland: etanercept en infliximab. De gunstige effecten die deze middelen teweeg kunnen brengen zullen als te behalen gezondheidswinst voor deze hele groep middelen worden beschouwd. Andere middelen uit deze groep die hierna geïntroduceerd zullen gaan worden zullen immers evengoed of beter moeten werken dan deze TNF-alpha remmers om op de markt toegelaten te worden.

In onderzoeken is aangetoond dat er bij een groter aandeel van de patiënten behandeld met een TNF-alpha remmer een klinische verbetering optreedt, wanneer de behandeling wordt vergeleken met placebo (Schuna & Megeff, 2000). Zo hebben vergeleken met placebo 2-3 maal zo veel patiënten die behandeld worden met een TNF-alpha remmer een minimaal 20% verbetering op de klinische responsschaal van het American College of Rheumatology (20% minder pijnlijke of gezwollen gewrichten en 20% verbetering op 3 van 6 andere criteria waaronder pijn, invaliditeit en bloedbezinkingssnelheid) en zelfs 8-10 maal zo veel behandelde patiënten bereiken een verbetering van minimaal 50% op deze schaal. Samengevat kan worden gesteld dat functionele verbeteringen kun-

nen optreden van 20% bij 60-90% van de patiënten. Verbeteringen van 50% traden op bij 40-65% van deze patiënten gedurende 3-15 maanden en de vrijwel volledige remissie (functionele verbetering van 70%) bij 10-20% van deze patiënten (Schuna & Megeff, 2000).

Bijwerkingen die naar aanleiding van het gebruik van etanercept gemeld zijn, zijn minimaal. Er was enkel sprake van lichte tot matige huidreacties op de injectieplaats en bovenste luchtweginfecties, een profiel dat op het eerste oog heel wat gunstiger lijkt dan dat van de DMARD's (Schuna & Megeff, 2000). De bijwerkingen die optreden bij het gebruik van infliximab zijn over het algemeen iets ernstiger. Ongeveer 5% van de patiënten stopt met de behandeling met infliximab als gevolg van huidreacties en griepe-righeid (Strand, 1999). Dat het bijwerkingenprofiel van de biologicals op korte termijn lijkt mee te vallen zou een reden kunnen zijn om ook matige RA-patiënten, die nog wel reageren op DMARD's met biologicals te gaan behandelen. Dit zou de (korte termijn) prognose van deze patiënten namelijk kunnen verbeteren. De lange termijn effecten van de biologicals zijn echter nog niet bekend. Men vreest onder andere voor een verhoogd risico op tumorvorming bij gebruik van TNF-alpha remmers, omdat TNF een belangrijke rol speelt in het verwijderen van kwaadaardige cellen uit het lichaam.

Een tweede gunstig effect dat van de biologicals verwacht wordt is het vertragen van de gewrichtsbeschadiging. Recent is aangetoond dat deze middelen hier ook daadwerkelijk toe in staat zijn (Bathon et al., 2000; Lipsky et al., 2000).

- Wie heeft er baat bij?

Biologicals zijn werkzaam gebleken bij volwassenen met RA die onvoldoende reageren op behandeling met DMARD's en bij patiënten met actieve juveniele artritis. Het aantal patiënten dat, indien deze strikte criteria worden toegepast, in aanmerking komt voor een behandeling bedraagt 2.170-4.340 (CFHa, 2000). Dit komt overeen met 2,5-5% van de door ons bepaalde RA-populatie. Andere schattingen gaan uit van ca. 50.000 patiënten die baat kunnen hebben bij een behandeling met deze middelen (Scheringa, 2000), hetgeen overeenkomt met meer dan de helft van de RA-populatie. De grote discrepantie tussen de twee schattingen kan mogelijk worden verklaard doordat er een verschil is in het aantal mensen, waarvan bewezen is dat ze baat zullen hebben bij de behandeling en het veel grotere aantal mensen dat mogelijk baat heeft bij een behandeling met biologicals.

Biologicals zijn tot nu toe alleen nog maar voor RA-patiënten geregistreerd, die niet (meer) reageerden op DMARD's. Wanneer we echter naar de werkingsmechanismen kijken (Dinant & Dijkmans, 1999) is te verwachten dat de middelen ook zullen helpen de ontstekingen te remmen bij minder ernstige en niet-therapieresistente patiënten. De boven beschreven functionele verbeteringen kunnen als maximaal te behalen gezondheidswinst voor ernstige RA-patiënten worden beschouwd. Een gedeelte van deze winst zou ook voor minder ernstige patiënten te behalen kunnen zijn, zij het in mindere mate, daar de te behalen winst minder wordt, naarmate de ernst van de aandoening minder is. Stel dat dit voor matige RA-patiënten leidt tot een functionele verbetering bij 2/3 van het aandeel dat bij de ernstige RA-patiënten gevonden wordt. Dat zou betekenen dat 35-65% een functionele verbetering van 20% bereikt, 23-48% een functionele verbetering van 50% bereikt en dat bij 5-15% een vrijwel volledige remissie optreedt.

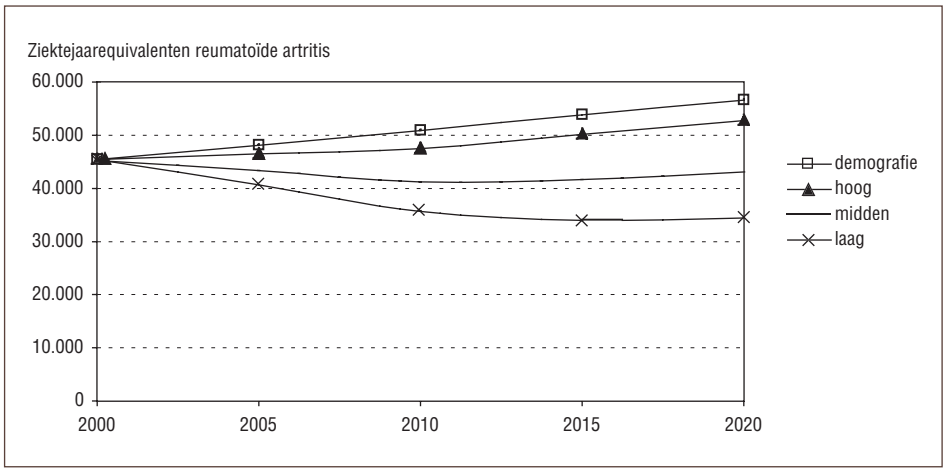
Het is niet te verwachten dat de biologicals van betekenis zullen zijn voor de behandeling van lichte RA-patiënten, tenzij langlopende onderzoeken uitwijzen dat de progressie van de ziekte ook bij deze mensen vertraagd kan worden.

- Wat zijn de gevolgen?
De RA-patiënten die een vrijwel volledige remmissie bereiken na behandeling met biologicals verschuiven daarmee vrijwel onmiddellijk naar een lager ernststadium. Dit geldt voor 10-20% van de ernstige en voor 5-15% van de matige RA-patiënten. De partiële remissie van de overige 40-80% van de ernstige en 20-60% van de matige RA-patiënten zal leiden tot een onmiddellijke verbetering in de kwaliteit van leven van de gehele groep. Bij de ernstige RA-patiënten zal deze verbetering groter zijn dan bij de matige patiënten, daar er een groter deel van de patiënten baat heeft bij de behandeling en de effecten door deze patiënten drastischer ervaren zullen worden. Tijdens de expertmeeting werden een verhoging van de wegingsfactor voor de ernstige RA-patiënten met 5-15 procentpunten en een verhoging van de wegingsfactor voor de matige RA-patiënten met 0-10 procentpunten aannemelijk geacht. Deze verandering zal de komende 10 jaar (2000-2010) plaatsvinden, tegelijkertijd met het op de markt komen van de biologicals.

Wanneer ook het ziekteproces wordt vertraagd door het gebruik van biologicals, zal er een verdere verschuiving richting lagere ernststadia plaatsvinden, daar het evenals bij de vroege agressieve behandelingsstrategie langer duurt voordat iemand in een hoger ernststadium terecht komt. De biologicals zullen de komende 10 jaar (2000-2010) op de markt komen. Een verschuiving in ernststadia door vertraging van het ziekteproces zal pas op een termijn van minimaal 10 jaar (2010) voor het eerst zichtbaar worden, vervolgens zal het nog 10 jaar (2020) duren voordat het evenwicht zich heeft ingesteld. Schattingen over de grootte van de verschuiving zijn op dit moment moeilijk te maken. Als schatting wordt een verschuiving in dezelfde orde van grootte als bij de vroege agressieve behandelingsstrategie genomen: een verschuiving van matig naar licht respectievelijk ernstig naar matig met 0-4 procentpunten (0 procentpunten in de hoge variant, 2 procentpunten in de middenvariant en 4 procentpunten in de lage variant).

IV. Som van de gevolgen
Om de maximale gevolgen van de eerste drie boven beschreven ontwikkelingen voor de gezondheidstoestand aan te geven, worden alle effecten opgeteld. Zoals hierboven aangegeven zijn hierbij telkens drie waarden aangehouden, die een bepaalde bandbreedte vormen. De som van de laagste waarden vormt de hoge variant, de som van de middelste waarden geeft de middenvariant en de som van de hoogste waarden resulteert in de lage variant (hoe groter het effect van de nieuwe geneesmiddelen, hoe lager het aantal ziektejaarequivalenten).

Dit is naar alle waarschijnlijkheid geen realistische benadering, daar niet telkens opnieuw iedereen aan elke ontwikkeling blootgesteld kan worden. Het is echter wel een benadering van het absolute maximum aan gezondheidswinst dat bereikt kan worden met deze drie ontwikkelingen. *Figuur 15.1* geeft de uitkomsten. Naast de drie genoemde varianten voor de effecten van de nieuwe geneesmiddelen (inclusief groei en vergrijzing van de bevolking; zie *bijlage 7*) is er een vierde variant, die alleen de invloed van groei



Figuur 15.1: Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor reumatoïde artritis naar vier varianten (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

en vergrijzing van de bevolking weergeeft zonder effecten van nieuwe geneesmiddelen.

Tabel 15.4 geeft de bijbehorende getallen met vermelding van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen die ontstaan door de intervallen van de weegfactoren uit *tabel 15.3* toe te passen op de uitkomsten in *figuur 15.1*.

Op basis van de demografische ontwikkelingen zal de ziektelast van RA-patiënten in termen van het aantal ziektejaarequivalenten met 25% toenemen in de komende 20 jaar. Als gevolg van de medisch-technologische ontwikkelingen voor de medicamenteuze behandeling van RA zal (een deel van) deze toename kunnen worden gecompenseerd. In de meest gunstige schatting (de lage variant) kan deze stijging worden omgebogen tot een afname van 24% in 2020 ten opzichte van 2000 en in de middenvariant is sprake van een lichte afname met 5%. In de hoge variant daarentegen kan de invloed van de demo-

Tabel 15.4. Effecten van demografische ontwikkelingen en nieuwe geneesmiddelen op het aantal ziektejaarequivalenten voor reumatoïde artritis naar vier varianten, met tussen haakjes 95%-betrouwbaarheidsintervallen (voor toelichting zie tekst), 2000-2020.

Jaar	Demografie	Hoge variant	Middenvariant	Lage variant
2000	45.500 (36.500-54.100)	45.500 (36.500-54.100)	45.500 (36.500-54.100)	45.500 (36.500-54.100)
2005	48.200 (38.700-57.300)	46.600 (36.900-55.800)	43.600 (34.000-52.800)	40.800 (31.200-50.000)
2010	51.000 (40.900-60.600)	47.500 (37.300-57.400)	41.500 (31.300-51.400)	35.800 (25.500-45.600)
2015	53.900 (43.200-64.100)	50.300 (39.400-60.600)	41.900 (30.900-52.500)	34.100 (22.900-45.000)
2020	56.700 (45.400-67.300)	52.800 (41.400-63.700)	43.400 (31.700-54.600)	34.600 (22.700-46.100)

grafische ontwikkeling niet geheel worden gecompenseerd en is sprake van een stijging van het aantal ziektejaarequivalenten met 16% vergeleken met 2000. Deze afname van de ziektelast wordt voor het merendeel veroorzaakt door de toepassing van 'biologicals' voor de behandeling van RA.

15.2.2 Gevolgen voor de gezondheidszorg

De gevolgen die de in *paragraaf 15.1.3* beschreven medisch-technologische ontwikkelingen mogelijk zullen hebben voor de gezondheidszorg worden onderscheiden in gevolgen voor de extramurale farmaceutische zorg en andere zorgsectoren (huisartsenzorg, ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg). Hierbij gaat het alleen om de substitutie-effecten die samenhangen met veranderingen in het geneesmiddelenaanbod: andere vormen van zorg worden bijvoorbeeld overbodig, kunnen worden uitgesteld of nemen juist toe. Wederom zijn de uitspraken gebaseerd op literatuur, meningen van experts of eigen inschatting.

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er mogelijk andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de verschillende zorgsectoren (zoals nieuwe operatietechnieken). Deze vallen echter buiten het kader van dit onderzoek. Dat geldt ook voor consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid.

Uitgangssituatie

De kosten van zorg voor RA-patiënten zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden deze geschat op 321 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,5% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. De verdeling naar geslacht en naar zorgsector staat vermeld in *tabel 15.5*.

Uit *tabel 15.5* volgt dat het aandeel in de kosten van zorg voor vrouwen aanzienlijk hoger is dan voor mannen. Dit is voor een belangrijk deel te verklaren uit de hogere prevalentiecijfers bij vrouwen in vergelijking tot mannen. Een andere belangrijke reden is dat het alleenstaande oudere vrouwen betreft, die voor de persoonlijke en huishoudelijke verzorging vaker zijn aangewezen op formele hulp. Dit komt vooral tot uiting bij kruiswerk, verzorgingshuizen en verpleeghuizen.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basis jaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

Tabel 15.5: Kosten van gezondheidszorg voor RA-patiënten in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	0,7	2,2	2,9
- verpleegdagen	13,6	38,9	52,5
- dagbehandeling	0,1	0,2	0,3
- polikliniek	17,6	55,7	73,3
Categorale ziekenhuizen	10,2	32,0	42,2
Huisartsenzorg	0,6	5,0	5,6
Paramedische zorg	5,9	16,7	22,6
Kruiswerk[a]	6,5	25,0	31,5
Farmaceutische hulp	11,6	20,8	32,4
Gehandicaptenzorg	0,2	0,7	0,9
Verzorgingshuizen[b]	1,7	14,5	16,2
Verpleeghuizen	5,6	35,2	40,8
Totaal	74,3	246,9	321,2

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toewijsbaar aan ziekten.
b) exclusief woonkosten.

Extramurale farmaceutische zorg

I. Vroege agressieve behandelingsstrategie

Wanneer de komende vijf jaar de implementatie van de vroege agressieve behandeling met DMARD's zal gaan plaatsvinden, zal het volume aan DMARD's toenemen. Deze toename wordt veroorzaakt doordat meer patiënten DMARD's zullen gaan gebruiken en doordat de hoeveelheid gebruikte middelen per patiënt zal toenemen.
De nieuwe middelen, zoals de COX-2 remmers, zijn voor een deel duurdere middelen dan de tot op heden toegepaste middelen. De kostenstijging kent derhalve een volume- en een prijscomponent.

II. Verbetering huidige ontstekingsremmers

Wanneer er nieuwe NSAID's op de markt gaan komen die beter verdragen worden door RA-patiënten, zal het volume aan NSAID's per patiënt toenemen. Er zijn nu immers patiënten die vroeger geen NSAID's verdroegen, die ze nu wel kunnen gebruiken. Ook zijn er patiënten, die vroeger slechts weinig NSAID's gebruikten vanwege de bijwerkingen, die nu met het verdwijnen van deze bijwerkingen de middelen vaker kunnen gaan gebruiken.

Celecoxib wordt per 1 januari 2001 in het verzekerde pakket opgenomen. Derhalve is de vergoedingslimiet en de eventuele bijbetaling thans nog niet bekend (zie *hoofdstuk 16 van deel A* voor de vergoedingenproblematiek van rofecoxib).

III. Gerichter ingrijpen in het immuunsysteem

De eerste biological die recent op de markt is gekomen, etanercept, is erg duur. Naar schatting zal therapie met dergelijke middelen circa 20.000 gulden per patiënt per jaar gaan kosten (Scheringa, 2000). Het College voor zorgverzekeringen gaat uit van circa

28.000 gulden per patiënt per jaar (CHF, 2000a). Dit bedrag ligt in dezelfde orde van grootte als in de Verenigde Staten, waar behandeling circa 12.000 dollar per patiënt per jaar kost (Schuna & Megeff, 2000). Ook de overige biologicals zullen naar verwachting erg duur zijn.

Het geschatte aantal patiënten dat in Nederland voor een behandeling met etanercept in aanmerking komt varieert volgens een voorzichtige schatting van de fabrikant van 2.170-4.340 (CFH, 2000a) tot ca. 50.000 (Scheringa, 2000). De kosten die met behandeling van dit aantal patiënten gemoeid zijn, worden geschat op 37-94 miljoen gulden, rekening houdend met besparingen op geneesmiddelen die worden vervangen door etanercept (CFH, 2000a) tot een miljard gulden (Scheringa, 2000). In een vervolgrapport over de aanspraak op etanercept stelt het College van zorgverzekeringen dat de schattingen van de fabrikant misschien aan de conservatieve kant zijn en dat er rekening mee moet worden gehouden dat de komende jaren een verdubbeling van de kosten kan optreden (CFH, 2000b).

De kosten die gemaakt gaan worden, zullen moeten worden afgewogen tegen de baten, de gunstige vooruitzichten op korte én lange termijn. Een factor die zeker ook een rol zal gaan spelen is het feit dat deze middelen, ondanks de indrukwekkende resultaten, de ziekte nog steeds niet kunnen genezen. Ook zijn de lange-termijneffecten nog onbekend. In eerste instantie zullen de middelen naar alle waarschijnlijkheid alleen verstrekt worden aan een selecte groep ernstige patiënten. Wanneer er vervolgens in de loop der jaren meer biologicals op de markt verschijnen neemt de onderlinge concurrentie toe en kunnen de prijzen dalen.

Biologicals kunnen therapie met DMARD's gaan vervangen, of worden toegevoegd aan de bestaande therapie. Het volume aan DMARD's per patiënt zal hierdoor afnemen. Wanneer de behandeling aanslaat zal ook het gebruik van (ontstekingsremmende) pijnstillers afnemen, omdat deze dan niet meer nodig zijn. De overall geneesmiddelenkosten zullen zeer waarschijnlijk stijgen, doordat de biologicals zo duur zijn. De orde van grootte van de stijging hangt met name af van het aantal patiënten dat een behandeling vergoed zal krijgen.

Andere zorgsectoren

I. Vroege agressieve behandelingsstrategie

De implementatie van de vroege en agressieve behandelingsstrategie vindt met name plaats door reumatologen. De huisartsen zullen patiënten sneller naar een reumatoloog doorverwijzen, zodat deze op zijn beurt vroeg kan starten met de behandeling met DMARD's. Het aantal consulten bij de huisarts zal hierdoor wellicht iets afnemen, doordat deze de behandeling sneller doorschuift naar de 2de lijn. Het aantal consulten bij de reumatoloog zal toenemen, doordat deze meer patiënten krijgt doorverwezen en doordat men vaker terug komt. Patiënten moeten immers nauwkeuriger gemonitord worden wanneer ze een 'cocktail' aan middelen gebruiken in plaats van slechts een enkel middel. Dit alles zal leiden tot een toename in het aantal poliklinische consulten, dagopnames en short-stay-opnamen.

Doordat het ziekteproces door deze aanpak vertraagd kan worden, kan een deel van de gewrichtsvervangende operaties worden uitgesteld. Ook zal het beroep op thuiszorg op den duur iets kunnen afnemen door enig uitstel van lichamelijke beperkingen.

II. Verbetering van de huidige ontstekingsremmers

Doordat meer RA-patiënten door deze ontwikkeling behandeling met ontstekingsremmers kunnen verdragen, neemt het aantal gebruikers relatief toe. Dit hoeft niet noodzakelijkerwijs te leiden tot een toename in huisartsconsulten, daar de nieuwe middelen ook minder bijwerkingen hebben en er minder monitoring nodig is. Het zou dus zelfs wellicht tot een daling in het aantal huisartsconsulten kunnen leiden.

Wanneer het aantal complicaties als gevolg van gebruik van ontstekingsremmers, zoals het optreden van maagbloedingen door NSAID-gebruik, door deze veiligere middelen afneemt, zal ook het aantal hieraan gerelateerde eerste- en tweedelijns consulten en het aantal ziekenhuisopnamen per patiënt afnemen.

III. Gerichter ingrijpen in het immuunsysteem

Het op de markt komen van de biologicals zal geen gevolgen hebben voor de huisartsenzorg van RA-patiënten, deze middelen behoren immers evenals de DMARD's tot de tweedelijns behandeling. In de tweede lijn zal het aantal dagopnames en short-stay opnamen verder toenemen, omdat het vooralsnog gaat om toediening van middelen per injectie, waarbij een nauwkeurige monitoring nodig is.

De vooruitzichten voor wat betreft het uitstellen van de progressie van RA met behulp van biologicals zijn erg gunstig. Het is dan ook zeer waarschijnlijk dat er door gebruik van deze middelen een deel van de gewrichtsvervangende operaties kan worden uitgesteld en zelfs mogelijk afgesteld.

Door het vertragen van het ziekteproces wordt ook de behoefte aan verpleeghuiszorg en thuiszorg uitgesteld. Per patiënt zal de verblijfsduur in het verpleeghuis en de gebruiksduur van thuiszorg dus waarschijnlijk op den duur gaan afnemen.

Geconcludeerd kan worden dat de boven beschreven medisch-technologische ontwikkelingen tot gevolg hebben dat het volume aan farmaceutische zorg per RA-patiënt de komende jaren zal toenemen. Dit zal gepaard gaan met toenemende kosten in deze zorgsector (met name door de 'biologicals'). Ook zal er een toename zijn in de hoeveelheid tweedelijns zorg die er per patiënt besteed zal moeten worden om deze middelen doeltreffend toe te passen. Daarentegen zullen er als gevolg van deze ontwikkelingen in de toekomst waarschijnlijk bijwerkingen van geneesmiddelen voorkomen kunnen worden en de progressie van de ziekte worden vertraagd. Dit zal zowel acuut als op den duur leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid huisartsen- en ziekenhuiszorg per patiënt. Ook zal dit wellicht in de verdere toekomst kunnen leiden tot een afname in de benodigde hoeveelheid verpleeghuiszorg en thuiszorg per patiënt.

Literatuur

ACR (American College of Rheumatology) ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 713-722.

Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1586-1593.

Breedveld FC. New insights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998; 25 (suppl 53): 3-7.

Breedveld FC. New perspectives on treating rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333: 183-184.

Campbell SM, Wernick R. Update in rheumatology. Ann Intern Med 1999; 130: 135-142.

Cawston TE, Rowan A. Prevention of cartilage breakdown by matrix metalloproteinase inhibition - a realistic therapeutic target? Br J Rheumatol 1998; 37: 353-356.

CFH (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen). Amfebutamon (Zyban) - Etanercept (Enbrel). CFH-rapport 00/10 Amstelveen: CVZ, mei 2000a.

CFH (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen). Vervolgrapport aanspraak etanercept. Nadere voorwaarden aan de aanspraak van TNF-α antagonisten bij behandeling van reumatische ziekten. Amstelveen: CVZ, september 2000b.

Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS. Monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 484-490.

Choy EHS, Scott DL. Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990's. Achievements and future developments. Drugs 1997; 53: 337-348.

Dinant HJ, Dijkmans BA. New therapeutic targets for rheumatoid arthritis. Pharm World Sci 1999; 21: 49-59.

Evans CH, Ghivizzani SC, Kang R, Muzzonigro T, Wasko MC, Herndon JH, Robbins PD. Gene therapy for rheumatic diseases. Arthritis and Rheumatism 1999; 42: 1-16.

Firestein GS, Zvaifler NJ. Anticytokine therapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1997; 337: 195-197.

Goulding NJ. Corticosteroids - a case of mistaken identity? Br J Rheum 1998; 37: 477-483.

Kainberger F, Trattnig S, Czerny C, Seidl G, Kritz H, Imhof H. MRI in assessment of the systemic manifestations of rheumatological disease. J Rheumatol 1996; 35 (suppl 3): 40-44.

Laan RFJM, Jansen TLThA, Riel PLCM van. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999; 38: 6-12.

Linden SJ van der, Miedema HS. Reumatoïde artritis. In: Maas IAM et al (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997; I: De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 553-560.

Lipsky PE, Heijde DMFM van der, St.Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of reumatoid arthritis. N Eng J Med 2000; 343: 1594-1602.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Maas PJ van der, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Melief CJM. Immuunsysteem. In: Maas IAM et al (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997; I: De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 670-673.

Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17 (6 suppl 18): S59-65.

Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1996; 15: 473-477.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: Erasmusuniversiteit, iMGZ/iMTA, 1997.

Prashker MJ, Meenan RF. The total costs of drug therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 3: 318-325.

Rasker JJ, Cosh JA. Reumatoïde artritis, een dodelijke ziekte. Ned Tijdschr Geneeskd 1991; 135: 308-312.

Riel PLCM van, Gestel AM van, Putte, BA van de. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. Br J Rheumatol 1996; 35 (suppl 2): 4-7.

Roon EN van, Brouwers JRBJ, Posthuma RM. Opties voor veiliger alternatieven, COX-2 selectieve NSAID's. Pharm Weekbl 2000; 135: 162-167.

Scheringa A. Tweeluik TNF-blokkerende therapie. Deel 1: de onderzoeker. In Beweging. Februari 2000: 8-11.

Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57: 225-237.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenarioanalyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu van Loghum, 1993.

STG/Scenariocommissie Chronische ziekten. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 3. Scenario's over reumatoïde artritis 1990-2005. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu van Loghum, 1991.

Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Cornerstone 1999; 2: 38-47.

Szekanecz Z, Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological intervention. Drugs Aging 1998; 12: 377-390.

16 ARTROSE

Samenvatting

Artrose (gewrichtsslijtage) is de meest voorkomende gewrichtsaandoening. Belangrijke klinische symptomen zijn gewrichtspijn, (kortdurende) stijfheid, gewrichtszwelling en bewegingsbeperking. De pijn kent een geleidelijk beloop over de tijd, waarbij de pijn aanvankelijk intermitterend optreedt, vervolgens vooral na bewegen optreedt en tot slot continu aanwezig is, ook 's nachts. Onder ouderen wordt artrose gezien als belangrijkste oorzaak voor het verlies van ADL-functies (Activiteiten van het Dagelijks Leven).
Naar schatting hebben 528.000 personen van 55 jaar en ouder artrose van de heup en 825.000 personen artrose van de knie. Hiervan heeft 17-33% pijn, waarbij dit percentage bij vrouwen hoger is dan bij mannen. Slechts een deel van het aantal patiënten met artrose is bekend bij de huisarts (ongeveer 181.000 met heupartrose en 295.000 met knie-artrose).

De huidige farmacotherapie voor artrose bestaat uit pijnstillers en ontstekingsremmers, op de huid aangebrachte preparaten en intra-articulaire therapie met hyaluronzuur en corticosteroïden. Op de huid aangebrachte preparaten en intra-articulaire therapie worden in Nederland weinig toegepast. Wanneer de pijn niet meer te behandelen is door farmacotherapie in combinatie met oefentherapie en ergotherapie kan worden overgegaan op gewrichtsvervanging.
Bij de toekomstverwachtingen over het geneesmiddelenaanbod voor de komende 10 jaar gaat het om vier trends:

- Betere beheersing van de ontstekingsremming: de tweede generatie COX-2 remmers zijn mogelijk werkzamer en geven minder bijwerkingen dan de recent geregistreerde COX-2 remmers. Daarnaast worden er middelen onderzocht die werken tegen abnormaal verhoogde glucose-6-fosfaat dehydrogenase spiegels, die worden aangetroffen bij synovitis (ontsteking van de cellen die het gewrichtskapsel bekleden).
- Betere symptomatische behandeling: vermindering van klachten door toediening van moleculen die van nature voorkomen in kraakbeen (hyaluronzuur en chondroïtine sulfaat).
- Gerichter ingrijpen in ontstekingsprocessen, waardoor de kraakbeendestructie kan worden afgeremd: glucosamine sulfaat, matrix metalloprotease (MMP) remmers, interleukine 1 (IL-1) remmers en Tumor Necrose Factor (TNF)-alpha antagonisten.
- Ingrijpen op de botombouw: onderzocht wordt of bisfosfonaten hierop een gunstig effect hebben.

Op de lange termijn (10-20 jaar) behoren bepaalde vormen van gentherapie misschien tot de mogelijkheden. De resultaten van dierexperimenteel onderzoek, waarbij genetisch getransformeerde synoviale cellen zijn toegediend, lijken gunstig (door toename van de productie van IL-1 receptorantagonist). Mogelijk dat gentherapie ook voor andere potentieel belangrijke cytokinen een rol gaat spelen.

De gezondheidstoestand van artrose-patiënten zal op korte termijn verbeteren doordat de nieuwe ontstekingsremmers minder maag-darmbezwaren geven. De symptomatische behandeling vormt een aanvulling op de therapie en is vooral van belang voor patiënten met co-morbiditeit. Medicamenten die in het immuunsysteem ingrijpen zouden van enorme invloed kunnen zijn op het voorkómen van ernstige vormen van artrose. Op korte termijn zullen deze echter niet beschikbaar komen voor artrose.

Het totaalbeeld voor de toekomstige zorg voor artrosepatiënten is dat er op korte termijn in de extramurale farmaceutische hulp een verschuiving optreedt van de groep oudere NSAID's naar de specifiekere COX-2 remmers, waardoor tevens het gebruik van maagslijmvlies beschermende middelen kan afnemen. Voor de ziekenhuiszorg is van belang dat hierdoor ook het aantal maag-darmbloedingen afneemt. Op korte termijn is er geen zicht op middelen die de progressie van artrose kunnen afremmen, waardoor een deel van de heup- en knie-operaties zou kunnen worden uitgesteld of voorkómen. Daardoor is ook een afname van de behoefte aan andere vormen van zorg (verpleeghuiszorg en thuiszorg) vooralsnog niet te verwachten.

16.1 Farmacotherapie bij artrose: huidige situatie en toekomstverwachtingen

G.J. Tijhuis, F.C. Breedveld

16.1.1 Inleiding

Artrose ofwel gewrichtsslijtage (synoniemen: osteoartrose, degeneratieve gewrichtsziekte; Engels: osteoarthritis) is de meest voorkomende gewrichtsaandoening. Belangrijke klinische symptomen zijn gewrichtspijn, (kortdurende) stijfheid, vooral benige gewrichtszwelling en bewegingsbeperking. De pijn kent een geleidelijk beloop over de tijd, waarbij de pijn aanvankelijk intermitterend optreedt, vervolgens vooral na bewegen optreedt en tot slot continu aanwezig is, ook 's nachts. Onder ouderen wordt artrose als belangrijkste oorzaak voor het verlies van ADL-functies (Activiteiten van het Dagelijks Leven) gezien (Hochberg et al., 1989; McAlindon et al., 1993). De cervicale en lumbale wervelkolom zijn het meest frequent aangetast, evenals de handen (Van Saase et al., 1989). Hierna volgen in aflopende frequentie artrose van de grote teen, de knie en de heup. De frequentie van artrose neemt toe met de leeftijd.

Oorspronkelijk werd artrose beschouwd als een niet-inflammatoire, degeneratieve gewrichtsziekte. De laatste jaren zijn de inzichten ten aanzien van het ontstaan van artrose veranderd en wordt artrose gezien als een leeftijdsafhankelijke, dynamische reactie van het gewricht op beschadiging of overmatige belasting. Gezond gewrichtskraakbeen bevat relatief veel water (65-80%) en relatief weinig cellen (chondrocyten). De chondrocyten bevinden zich in de – door henzelf aangemaakte – extracellulaire matrix, die voornamelijk bestaat uit proteoglycanen en collageeneiwitten. De proteoglycanen bestaan uit gesulfateerde suikerketens (glycosaminen), gekoppeld aan het kerneiwit. Grote aantallen kerneiwitten zijn middels het zogenaamde 'link eiwit' gebonden aan hyaluronzuurketens. Diverse cytokinen (boodschapper-eiwitten) waaronder interleukine 1 en Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha lijken een rol te spelen in het kraakbeen metabolisme (Moos, 1999). Artrotisch kraakbeen vertoont enerzijds een hypertrofie van chondrocyten, waarbij verhoogde hoeveelheden matrixcomponenten worden aangemaakt en anderzijds worden ook verhoogde hoeveelheden proteolytische enzymen uitgescheiden. Verlies van proteoglycanen is een van de histologische karakteristieken van artrose. Klinisch zijn het meest kenmerkend: een veranderde consistentie en progressief verlies van kraakbeen, gecombineerd met een toegenomen, waarschijnlijk reactieve, activiteit van het onderliggende bot (het subchondrale bot). Dit uit zich in verdichting en remodellering van het onderliggende bot met sclerose (verharding van het weefsel), osteofytvorming (benig aangroeisel) en subchondrale cysten. Er kan een milde synovitis (ontsteking van het vlies dat de gewrichtsholte bekleedt) ontstaan.

Artrose is een multicausale aandoening. Veroudering is de sterkste risicofactor voor het ontstaan van artrose. Naast leeftijd bepalen genetische aanleg en systemische factoren (bijvoorbeeld metabole aandoeningen die afwijkingen aan het kraakbeen geven) de predispositie voor artrose. Het artroseproces kan worden versneld door biomechanische factoren, welke dan uiteindelijk de lokalisatie en de ernst van de artrose bepalen. Met dit pathogenetische model wordt de bekende onderverdeling tussen primaire artrose (oor-

zaak onbekend) en secundaire artrose (oorzaak bekend, zoals bijvoorbeeld een aangeboren gewrichtsaandoening of trauma) arbitrair (Dieppe, 1990). De oorzaken weerspiegelen in feite de bekende risicofactoren voor het ontstaan en de verergering van artrose:

- leeftijd (veroudering);
- geslacht (vrouw);
- ras (negroïde);
- genetische predispositie;
- overgewicht;
- mechanische belasting, beroep;
- trauma;
- ontwikkelingsstoornissen van het bewegingsapparaat, congenitale afwijkingen (bijvoorbeeld heupdysplasie);
- andere aandoeningen van het bewegingsapparaat (b.v. reumatoïde artritis);
- (metabole) aandoeningen die afwijkingen geven aan het kraakbeen (bijvoorbeeld chondrocalcinosis).

Het is nog niet zeker of ook roken (als beschermende factor) en hormonale factoren een rol spelen.

Radiologisch onderzoek wordt frequent gebruikt om artrose te diagnosticeren en te classificeren. Wanneer er op de röntgenfoto sprake is van definitieve artrose dan is het pathologisch proces reeds zo ver gevorderd dat er sprake is van zichtbaar kraakbeenverlies en veranderingen van het bot.

Er bestaat een wisselende associatie tussen radiologische afwijkingen en klinische verschijnselen (Bagge et al., 1991). Wel komt pijn meer voor als er ernstige radiologische afwijkingen zijn en komen beperkingen meer voor als er ook pijn is (Schouten, 1997).

De behandeling van artrose bestaat uit niet-medicamenteuze maatregelen in de vorm van educatie, oefentherapie en ergotherapie (Hochberg et al., 1995a; Hochberg et al., 1995b; Balint & Szebenyi, 1997). Het doel van deze vormen van therapie is onder andere de patiënt informatie te geven over gewrichtsbeschermende maatregelen en het vergroten van spierkracht en verbeteren van bewegingsuitslagen (Baar, 1998). Door middel van deze maatregelen wordt getracht het proces van artrose te vertragen. De eerste keus van medicamenteuze behandeling is paracetamol (Hochberg et al., 1995a; Hochberg et al., 1995b; Rosmalen, 1996). Indien dit onvoldoende effect heeft, kan worden gestart met zogenaamde niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Verder kunnen intra-articulaire therapieën in de vorm van corticosteroïdinjecties en gewrichtsdrainage worden onderscheiden.

Wanneer de pijn niet meer te behandelen is met de hierboven genoemde maatregelen en er sprake is van ernstige radiologische afwijkingen, bestaat er de mogelijkheid van gewrichtsvervanging door een prothese. De resultaten van heup- en knieprothesen zijn over het algemeen goed. Het plaatsen van een gewrichtsprothese geeft in de regel een totale verlichting van de pijn.

16.1.2 Ontwikkelingen in geneesmiddelenaanbod tot op heden

Er zijn drie groepen geneesmiddelen te onderscheiden voor de behandeling van artrose: analgetica en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), op de huid aangebrachte preparaten en corticosteroïden.

Analgetica en NSAID's

De medicamenteuze behandeling bestaat in eerste instantie uit analgetica (pijnstillers) zoals paracetamol, als pijn het enige symptoom is. Zijn er tevens ontstekingsverschijnselen, dan is er een indicatie voor NSAID's. Ondanks het feit dat ontsteking slechts een geringe rol speelt in de pathogenese van artrose worden de zogenaamde NSAID's veruit het meest voorgeschreven om de pijn van artrose te verlichten (Dieppe, 1993). In lage doseringen zijn ze voornamelijk pijnstillend, in hoge doseringen hebben ze ook een ontstekingsremmend effect. Deze middelen hebben potentieel ernstige bijwerkingen, waaronder maagzweer of -bloeding, hypertensie, hartfalen en nierfunctiestoornissen. De frequentie van bijwerkingen kan duidelijk verschillen. Ibuprofen, diclofenac en naproxen behoren tot de NSAID's met de minste bijwerkingen. NSAID's werken ondanks ontstekingsremmende eigenschappen slechts symptomatisch: progressie van gewrichtsbeschadiging wordt niet afgeremd. Mits goed gedoseerd zijn de diverse NSAID's wat betreft de werkzaamheid onderling redelijk vergelijkbaar.

Recent zijn er twee NSAID's (rofecoxib en celecoxib) geregistreerd, die met name het COX-2 enzym remmen (specifieke COX-2 remmers). Rofecoxib is geregistreerd voor artrose en celecoxib voor zowel artrose als reumatoïde artritis (zie ook *hoofdstuk 15 van deel A*). Op dit moment wordt de effectiviteit van rofecoxib bij RA-patiënten onderzocht. Met betrekking tot de werkzaamheid bij de behandeling van artrose bleken beide specifieke COX-2 remmers even effectief als naproxen, diclofenac en ibuprofen (Emery, 1999; Hawkey, 1999; Langman, 1999; Simon, 1999).

De incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen, onder andere ulcera, was voor beide specifieke COX-2 remmers in de in de trials onderzochte patiëntengroepen lager dan voor de niet-specifieke COX-2 remmers naproxen, diclofenac en ibuprofen (Emery, 1999; Hawkey, 1999; Langman, 1999; Simon, 1999). Nadat deze specifieke COX-2 remmers op grotere schaal zijn gebruikt zal de uiteindelijke plaats van deze middelen kunnen worden bepaald (Peterson, 1999; Feldman, 2000). Gezien het bijwerkingprofiel zullen deze middelen naar verwachting effectiever zijn (zie ook *hoofdstuk 15 van deel A*).

Op de huid aangebrachte preparaten

Bij op de huid aangebrachte NSAID-preparaten worden minder bijwerkingen gemeld (Evans, 1995). Een systematische review over onderzoek met op de huid aangebrachte NSAID's toonde dat deze preparaten effectiever zijn dan placebo in het verlichten van chronische pijn (Moore, 1998). Er ontbreken studies met voldoende 'power' waaruit blijkt dat de effectiviteit van op de huid aangebrachte NSAID-preparaten en systemisch

toegediende NSAID's gelijk is. In Nederland zijn er géén NSAID-preparaten voor lokaal gebruik op de huid geregistreerd voor artrose.

Capsaïcine, een extract uit gedroogde vruchten van *Capsicum annuum*, wordt uitwendig toegepast bij artrose van bijvoorbeeld handen en knieën. Onderzoeken laten zien dat capsaïcine ten opzichte van placebo tot minder pijn leidt (McCarthy, 1992; Brady, 1997). Echter, dit middel is in Nederland niet geregistreerd voor artrose en wordt weinig voorgeschreven.

Intra-articulaire therapie met corticosteroïden

Intra-articulaire therapie met corticosteroïden (glucocorticoïden) heeft een kortdurend (enkele weken) effect ten aanzien van pijnverlichting (Jones & Doherty, 1996; Kirwan & Rankin, 1997). De grootste neiging tot intra-articulaire steroïd-therapie ontstaat wanneer er sprake is van een inflammatoire component, bijvoorbeeld een hydrops van de knie (vochtophoping); zie *tekstblok 16.1*. In Nederland wordt de corticosteroïd-injectie slechts zeer beperkt toegepast (De Bock, 1992).

Tekstblok 16.1 Intra-articulaire toepassing van glucocorticoïden.

Glucocorticoïden, zoals prednison, zijn ontstekingsremmende middelen en kennen een ruim indicatiegebied. Bij artrose worden glucocorticoïden door middel van injecties in het gewricht toegediend bij lokale tekenen van ontstekingsactiviteit. Ze beïnvloeden vrijwel alle cellen en onderdrukken onder andere de reactiviteit van lymfocyten en remmen de productie van prostaglandinen en cytokinen (Goulding, 1998). Mogelijk remmen ze ook de gewrichtsdestructie. Alhoewel glucocorticoïden een sterke ontstekingsremmende werking hebben, zijn ze vanwege de frequente bijwerkingen geen middelen van eerste keuze.

Glucocorticoïden kunnen verschillende bijwerkingen veroorzaken, zoals een verhoogde gevoeligheid voor infecties, maagdarmklachten en –zweren, hypertensie, diabetes mellitus en osteoporose. Bijwerkingen zijn gerelateerd aan de dosis en duur van de behandeling en kunnen met name optreden indien ze systemisch worden toegediend. Echter, het gevaar op deze bijwerkingen bij de intra-articulaire toediening is gering. De meest gebruikte glucocorticoïden zijn methylprednisolon en triamcinolon. Het laatst geregistreerde glucocorticoïd is rimexolon (1990). Alleen methylprednisolon heeft een registratie voor posttraumatische artrose en synovitis bij artrose.

Historisch overzicht van geneesmiddelen bij artrose

In *tabel 16.1* wordt een overzicht gepresenteerd van de geregistreerde geneesmiddelen bij artrose. Het betreft bijna uitsluitend een groot aantal NSAID's dat in de afgelopen decennia is geregistreerd met (onder andere) de indicatie artrose.

Tabel 16.1: Geneesmiddelen voor de behandeling van artrose met jaar van registratie[a] (Bron: DATHUG-ACBG).

NSAID's	Jaar	NSAID's	Jaar	Glucocorticoïden	Jaar
indometacine	1965	piroxicam	1980	methylprednisolon	1963[b]
acetylsalicylzuur	1967	diflunisal	1980		
dextropropoxyfeen	1968	tiaprofeenzuur	1981		
ibuprofen	1969	ketoprofen	1984		
azapropazon	1972	tolfenaminezuur	1988		
naproxen	1974	nabumeton	1991		
sulindac	1975	meloxicam	1996		
diclofenac	1976	aceclofenac	1997		
tolmetine	1977	rofecoxib	1999		
flurbiprofen	1978	celecoxib	2000		

[a)] het jaartal geeft de registratie voor artrose aan.
[b)] sinds 1956 in de handel.

16.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte (0-5 jaar) en middellange (5-10 jaar) termijn

Verwacht wordt dat er in de toekomst nieuwe middelen zullen komen die effectiever en met minder bijwerkingen de symptomen (met name de pijn) van artrose bestrijden en dat er mogelijk geneesmiddelen worden ontwikkeld die ingrijpen in het ziekteproces zelf. De onderstaande indeling met betrekking tot het aangrijpingspunt is arbitrair omdat van vele middelen het werkingsmechanisme (nog) onbekend is.

Er zijn vier ontwikkelingen te onderscheiden voor de komende tien jaar: betere beheersing van de ontstekingsremming, symptomatische behandeling, gerichter ingrijpen in ontstekingsprocessen en ingrijpen op de botombouw.

Betere beheersing van ontstekingsremming

- Een volgende generatie COX-2 remmers is in ontwikkeling. Fase 2 en 3 studies met MK-663, valdecoxib en parecoxib (injectievloeistof) worden momenteel uitgevoerd bij patiënten met artrose. Deze COX-2 remmers zijn mogelijk werkzamer en geven minder bijwerkingen dan de recent geregistreerde COX-2 remmers (Scrip, World Pharmaceutical News, November 26th 1999).
- Het ontstekingsremmend effect van verschillende soortgelijke stoffen waaronder CB-2431 wordt binnenkort verder onderzocht in fase 3 studies. Deze middelen werken tegen abnormaal verhoogde glucose-6-fosfaat dehydrogenase spiegels zoals die kunnen worden aangetroffen bij synovitis. Overigens is het precieze werkingsmechanisme onbekend. De werkzaamheid van deze middelen worden momenteel tevens onderzocht bij reumatoïde artritis (Scrip, World Pharmaceutical News, March 8th 2000).

Symptomatische behandeling

- De resultaten van onderzoek naar het effect van moleculen die fysiologisch in kraakbeen voorkomen zoals hyaluronzuur (intra-articulair toegediend) en chondroïtine sulfaat (oraal toegediend) bij artrose van de knie suggereren dat toediening van deze stoffen een gunstig effect heeft op de klachten (Huskisson & Donelly, 1999; Leeb, 2000). Overigens is er onduidelijkheid over het precieze werkingsmechanisme. Het effect van een hyaluronzuurinjectie houdt langer aan dan dat van een intra-articulaire therapie met corticosteroïden (Kirwan & Rankin, 1997). Echter, grotere studies en studies van langere duur zijn nodig om een goed oordeel te kunnen geven over het effect van deze vormen van therapie.

Gerichter ingrijpen in ontstekingsprocessen

- De extracellulaire matrix bestaat voornamelijk uit proteoglycanen en collageen eiwitten. De karakteristieke samenstelling van de extracellulaire matrix is cruciaal voor de mechanische eigenschappen van gewrichtskraakbeen. Verlies van proteoglycanen is een van de histologische karakteristieken van artrose. In een drie jaar durende placebo-gecontroleerde studie bij artrose-patiënten werd een significante reductie van progressie van artrose en pijn gezien bij gebruik van 1500 mg glucosamine sulfaat per dag (Reginster, 1999). Er wordt verondersteld dat glucosamine de synthese van proteoglycanen stimuleert. Momenteel worden in Europa diverse studies uitgevoerd naar de werkzaamheid van dit middel.
- In gezond kraakbeen zijn er in de extracellulaire matrix proteïnases, die van belang zijn voor de fysiologische remodellering (ombouw door voortdurende aanmaak en afbraak) van het weefsel. Met name de zogenaamde ‘matrix metalloproteïnases’ (MMP’s) zijn hierbij van belang (zie ook *hoofdstuk 15 in deel A*). Inzichten in de pathogenese van artrose hebben de belangrijke rol van deze MMP’s in kraakbeendestructie vastgesteld. Op dit moment wordt het effect op artrose van diverse MMP’s-remmers onderzocht. Het antibioticum doxycycline remt redelijk selectief MMP’s. In het Pond-Nuki hondenmodel voor artrose bleek een lage dagelijkse dosis doxycycline de mate van artrose aanzienlijk te verminderen (Yu, 1992). De eerste studies bij mensen worden op dit moment uitgevoerd. Het risico voor effecten op de maagdarmflora en resistentie-ontwikkeling is echter een reëel probleem. De eerste klinische studie waarin BAY-129566, een MMP-remmer, werd onderzocht, toonde een positief effect op het kraakbeen-metabolisme (Leff, 1999). Een lange termijn studie is op dit moment lopende. Recent werd een onderzoek naar de werkzaamheid van de collagenase remmer Ro-32-3555 gestaakt (Scrip, World Pharmaceutical News, April 5th 2000). In de actieve onderzoeksgroep werd geen effect waargenomen op het kraakbeen in vergelijking met de placebo gecontroleerde groep, echter, er werd een significant hoger aantal gevallen van maligniteiten waargenomen.
- Evenals bij reumatoïde artritis wordt er ook bij artrose veel onderzoek verricht waarin wordt gezocht naar aangrijpingspunten voor betere therapieën, waarbij de nadruk ligt op het immuunsysteem. Het meeste onderzoek, tot nu toe, heeft zich geconcentreerd op de rol van de katabole cytokinen interleukine 1 (IL-1) en TNF-alpha. In

vitro onderzoek liet zien dat IL-1 en in mindere mate TNF-alpha de synthese van proteoglycanen remmen (Martel, 1991; Wilbrink, 1991). Diacerin is een IL-1 remmer en wordt momenteel onderzocht in de klinische situatie. In de eerste onderzoeken lijkt het middel werkzamer dan placebo, maar de werking wordt pas na zes weken zichtbaar (Wolheim, 1996). Aanvullende gecontroleerde studies zullen het nut van deze therapieën moeten aantonen.

Ingrijpen op botombouw

- Een geheel nieuwe ontwikkeling is de toediening van bisfosfonaten. Onderzoek toonde aan dat de toediening van bisfosfonaten bij honden leidt tot inhibitie van botturnover en daling van proteoglycaan-concentratie (Myers, 1999). Momenteel worden er studies verricht bij patiënten met artrose.

16.1.4 Toekomstverwachtingen voor de lange termijn (10-20 jaar)

Recent werd in dierexperimenteel onderzoek aangetoond dat een lokale toename van de productie van IL-1 receptor antagonist bij artrose van de knie, een reductie gaf van experimenteel geïnduceerde artrotische laesies (Pelletier, 1997). In dit onderzoek werd gentherapie toegepast voor de toediening van IL-1 receptor antagonist door een intra-articulaire injectie met getransformeerde synoviale cellen. Mogelijk behoort dit ook tot toekomstige therapeutische mogelijkheden bij de mens.

Gentherapie kan ook voor andere potentieel belangrijke cytokinen een mogelijkheid gaan bieden.

Met betrekking tot TNF-alpha bij artrose bevindt zich het onderzoek nog in een zeer experimenteel stadium en ontbreken klinische trials.

De bovengenoemde ontwikkelingen doen vermoeden dat er op korte en middellange termijn enkele therapieën bij zullen komen. Enerzijds bestaan deze therapieën uit medicamenten met een specifiekere werking dan de huidige medicamenten die de symptomen van artrose bestrijden. Naar verwachting zullen sommige van deze medicamenten minder bijwerkingen geven. Anderzijds bestaan deze behandelingen uit medicamenten die in het ziekteproces zelf ingrijpen. Laatstgenoemde medicamenten zouden van enorme invloed kunnen zijn op het voorkómen van ernstige vormen van artrose. Echter, veel onderzoek en ontwikkeling is nodig en het zal nog zeker een aantal jaren duren alvorens over het effect van veel van deze medicamenten valide uitspraken gedaan kunnen worden.

16.2 Toekomstige farmacotherapie bij artrose: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht. De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van artrose kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor artrose zijn met name de extramurale farmaceutische hulp en de (poliklinische) ziekenhuiszorg van belang. De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*). Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand van en de zorg voor artrosepatiënten. Hierbij gaat het onder meer om trends in de risicofactoren voor artrose, zoals overgewicht, mechanische belasting en trauma's. Trends in risicofactoren komen in dit rapport niet aan de orde; zie hiervoor de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997 (Schouten, 1997; Gunning-Schepers & Jansen, 1997; Ruwaard & Kramers, 1997). Ook de consequenties buiten de gezondheidszorg, zoals effecten op het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid, blijven in dit rapport buiten beschouwing.

16.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op de VTV uit 1997. Hierin wordt de bespreking van artrose toegespitst op heup- en knie-artrose (Schouten, 1997). Deze keuze vormt ook het uitgangspunt in deze paragraaf.

In huisartsenregistraties wordt de prevalentie van artrose onderschat omdat alleen personen die klachten hebben, worden geregistreerd. De prevalentie in bevolkingsonderzoek is aanzienlijk hoger dan in huisartsenregistraties (zie *tabel 16.2*).

Tabel 16.2: Prevalentie (per 1.000) van radiologisch aantoonbare heup- en knie-artrose (ROA) bij personen van 55 jaar en ouder; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Schouten, 1997).

	Heupartrose		Knie-artrose	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Bevolkingsonderzoek[a]				
ROA 2+ zonder pijn	115,6	112,2	116,3	203,7
ROA 2+ met pijn	24,5	50,1	39,1	99,3
Huisartsenregistraties[b]	32,0	58,5	38,9	104,1

a) ERGO-onderzoek (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen).
b) gemiddelde van Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen en Registratienet Huisartspraktijken.

Op basis van de prevalentiecijfers uit het ERGO-onderzoek en de bevolkingsgegevens per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*) kan worden geschat dat 572.000 personen van 55 jaar en ouder artrose van de heup hebben (236.000 mannen en 336.000 vrouwen) en 891.000 personen artrose van de knie (261.000 mannen en 630.000 vrouwen). Deze aantallen zijn inclusief dubbeltellingen voor personen die zowel heup- als knie-artrose hebben. Bij heupartrose heeft 24% hiervan pijn en bij knie-artrose 30%, waarbij de percentages bij vrouwen hoger zijn dan bij mannen.

Uit *tabel 16.2* wordt verder duidelijk dat het aantal opgespoorde personen met ROA 2+ in het ERGO-onderzoek drie tot vier maal zo groot is als het aantal patiënten met artrose dat bekend is bij de huisarts. Het aantal personen dat per 1-1-2000 bekend is bij de huisarts met heupartrose bedraagt ongeveer 194.000 (65.000 mannen en 129.000 vrouwen) en met knie-artrose 319.000 (90.000 mannen en 229.000 vrouwen). Uit de beschikbare gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen over trends in de incidentie van heup- en knie-artrose zijn in de periode 1986-1993 wel lichte stijgingen en dalingen te zien, maar er zijn geen opvallende, verklaarbare trends zichtbaar.

De kosten van zorg voor patiënten met artrose zijn te ontlenen aan de ‘Kosten van ziekten’-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor artrose geschat op 537 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,9% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. *Tabel 16.3* geeft de verdeling van de kosten naar geslacht en zorgsector.

Tabel 16.3: Kosten van gezondheidszorg voor artrose in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	14,4	40,8	55,2
- verpleegdagen	52,5	173,0	225,5
- dagbehandeling	1,1	1,0	2,1
- polikliniek	17,4	48,1	65,5
Categorale ziekenhuizen	1,5	4,2	5,7
Huisartsenzorg	1,6	5,6	7,2
Paramedische zorg	2,0	10,6	12,6
Extramurale farmaceutische hulp	5,9	32,1	38,0
Verzorgingshuizen[a]	3,8	38,6	42,4
Verpleeghuizen	7,8	75,3	83,1
Totaal	*108,0*	*429,3*	*537,3*

a) exclusief woonkosten.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

16.2.2 Gevolgen voor de behandeling

Betere beheersing van de ontstekingsremming

De eerste generatie COX-2 remmers zullen naar verwachting de oudere NSAID's vervangen. Naar schatting gebruikt meer dan de helft van de NSAID-gebruikers ook maagslijmvlies beschermende middelen vanwege de bijwerkingen van NSAID's op het maag-darm-kanaal. Bij overschakeling op COX-2 remmers kan ook het gebruik van maagslijmvlies beschermende middelen (met name omeprazol) afnemen (Bijlsma & Van de Putte, 1998).

De geraadpleegde deskundigen schatten dat voor behandeling met COX-2 remmers alle personen in aanmerking komen met heup- en knie-artrose, die pijn hebben. Volgens *tabel 16.2* gaat het om 17-33% van de personen met heup-artrose en knie-artrose (ROA 2+ met pijn), hetgeen neerkomt op 230.000-447.000 personen (inclusief dubbeltellingen voor personen die zowel heup- als knie-artrose hebben). De geraadpleegde deskundigen benadrukken dat medicalisering moet worden voorkómen en dat er niet behandeld moet worden als er geen klachten zijn.

Het is nog niet te zeggen of de tweede generatie COX-2 remmers de eerste generatie zal gaan vervangen. De eerste generatie heeft nog maar net zijn intrede gedaan. Over het effect van middelen tegen de abnormaal verhoogde glucose-6-fosfaat dehydrogenasespiegel op de gezondheidstoestand van artrosepatiënten zijn nog geen gegevens. Er wordt niet verwacht dat deze middelen eventueel de COX-2 remmers gaan vervangen.

Symptomatische behandeling

Studies suggereren dat er een positieve invloed is van hyaluronzuur op de fysiologie van de gewrichtsfunctie die groter is dan de invloed op het kraakbeenherstel (Niethard, 1999). Hyaluronzuur en chondroïtine sulfaat vormen voornamelijk een aanvulling op therapie. Misschien vervangen ze voor een klein deel de NSAID's en de glucocorticosteroïden. De lokale preparaten zijn vooral van belang voor patiënten met co-morbiditeit. Voor hyaluronzuurinjecties komen vooral ouderen met een slechte functionele status in aanmerking, bij wie contra-indicaties bestaan voor NSAID's en corticosteroïden (Kuiper-Geertsma & Bijlsma, 2000). Het effect van een kuur van 3 tot 5 injecties houdt ongeveer twee jaar aan.

Gerichter ingrijpen in ontstekingsprocessen

Om de progressie van de ontsteking werkelijk te remmen moet glucosamine sulfaat langdurig (10-20 jaar) worden gebruikt en zo vroeg mogelijk in het ziekteproces worden gestart. Dit zal maar door een beperkte groep worden gedaan (minder dan 10%), omdat het geen onmiddellijke symptoomverlichting geeft (wel ontstekingsremming). De therapietrouw bij middelen die snel symptoomverlichting geven is groter. De geraadpleegde experts zien eerder een plaats van glucosamine sulfaat als nutraceutical (bijvoorbeeld in een vitaminepil). Het zal naar verwachting geen andere middelen vervangen.

MMP's-remmers geven nu nog veel bijwerkingen en mogen niet langer dan een half jaar worden gebruikt. Alleen een subgroep met heel snelle progressie van artrose komt mogelijk voor dit type middelen in aanmerking (ongeveer 10% van de eerder genoemde 17%, hetgeen neerkomt op ongeveer 2%). Voor deze subgroep zijn mogelijk ook de bisfosfonaten geschikt.

TNF-alpha antagonisten (onder andere etanercept) zullen vooralsnog niet bij artrose worden toegepast omdat de effectiviteit bij artrose onvoldoende is aangetoond (zie ook *hoofdstuk 15 in deel A*). Er lopen overigens wel studies naar het effect van etanercept bij artrose. Mogelijk dat er op termijn wel toepassing komt bij patiënten met familiaire artrose (1-2% van de prevalentie), zo werd gesteld tijdens de expert meeting. Voor deze laatstgenoemde groep kan gentherapie mogelijk ook van belang worden.

Ingrijpen op de botombouw

Het is nog te vroeg om uitspraken te doen over het mogelijke effect van bisfosfonaten op de progressie van artrose.

Het totaalbeeld is dat de gezondheidstoestand van artrosepatiënten op korte termijn zal verbeteren doordat de nieuwe ontstekingsremmers effectiever zijn doordat ze minder maag-darmbezwaren hebben. De symptomatische behandeling vormt een aanvulling op de therapie en is vooral van belang voor patiënten met co-morbiditeit. Medicamenten die gerichter ingrijpen in ontstekingsprocessen zouden van grote invloed kunnen zijn op het voorkómen van ernstige vormen van artrose. Op korte termijn zullen deze echter niet beschikbaar komen voor artrose.

16.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische zorg

Er is wel bekend hoeveel patiënten bij de huisarts zijn geregistreerd voor artrose (naar schatting het bovengenoemde aantal van 194.000 met heup-artrose en 319.000 met knie-artrose), maar het geneesmiddelengebruik fluctueert sterk: veel patiënten komen alleen bij de huisarts in een periode met opleving van de klachten en alleen in deze perioden worden geneesmiddelen gebruikt. Vooral in het beginstadium van artrose ondervinden patiënten de gevolgen van overbelasting.

Naar verwachting zullen op korte termijn de (duurdere) COX-2 remmers de oudere NSAID's gaan vervangen, waarbij bovendien minder/geen maagmiddelen nodig zijn. Het wachten is op een kosten-effectiviteitsanalyse voor een schatting van de substitutie-effecten. Celecoxib wordt per 1 januari 2001 in het verzekerde pakket opgenomen. Bij rofecoxib is sprake van een vergoedingenproblematiek. De limietprijs van rofecoxib in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem is afhankelijk van de dosering. De limietprijs van de kleinste dosering (12,5 mg, aanvangsdosering) ligt in dezelfde orde van grootte als overige NSAID's, maar hiervoor geldt een bijbetaling. Voor de hogere dosering (25 mg) geldt geen bijbetaling en is de limietprijs fors hoger. Dit heeft te maken met de prijs-

stelling door de fabrikant en is nadelig voor artrose-patiënten. Bovendien ontstaat zo een druk om de hogere dosering voor te schrijven. De kostenstijging die rofecoxib teweeg brengt is bij de huidige vergoedingensytematiek dus zowel afhankelijk van het aantal gebruikers als de voorgeschreven dosering per dag.

Indien glucosamine sulfaat als voedingssupplement op de markt komt, heeft dat geen gevolgen voor de kosten van farmaceutische zorg (zelfzorgmiddel).

Ziekenhuiszorg

Er zijn verschillende effecten op de ziekenhuiszorg te voorzien bij uitbreiding van de medicamenteuze behandeling voor artrose. In de eerste plaats zal er een toename zijn van het aantal specialistenconsulten doordat:

- toediening van hyaluronzuur en chondroïtine sulfaat plaatsvindt door de reumatoloog. In Nederland, waar hyaluronzuur minder wordt toegepast dan in de ons omringende landen, kosten 3 injecties hyaluronzuur ruim 600 gulden. Deze behandeling wordt door verschillende ziektekostenverzekeraars vergoed. Hier staat een kostenbesparing door minder gebruik van NSAIDs en corticosteroïdinjecties tegenover. De prijs van een corticosteroïdinjectie bedraagt nog geen 10 gulden (Kuiper-Geertsma & Bijlsma, 2000).
- voorschrijven en toedienen (infuus/injectie) van MMP's remmers en IL1 antagonisten in de tweede lijn plaatsvindt. De omvang hiervan zal naar verwachting beperkt blijven gezien het geringe aantal artrose-patiënten dat hiervoor in aanmerking komt.

Door het gebruik van COX-2 remmers in plaats van oudere NSAID's zal het aantal maag- en darmzweren en -bloedingen afnemen, en daardoor zal het aantal ziekenhuisopnamen hiervoor naar verwachting verminderen.

Zoals gesteld is het niet te verwachten dat op korte termijn geneesmiddelen beschikbaar komen die de progressie van de ziekte kunnen afremmen, waardoor op langere termijn het aantal heup- en knie-operaties zou kunnen verminderen. De gemiddelde ziekenhuiskosten voor het plaatsen van een gecementeerde heupprothese bedroegen in 1994 ruim *f*9.000,-, voor een cementloze prothese bijna *f*11.000,- en voor een revisie-operatie bijna *f*18.000,-. Met circa 16.000 primaire plaatsingen en 1.400 revisies was in 1994 ongeveer 186 miljoen gulden gemoeid (Okhuijsen et al., 1998). Niet bekend is welk deel daarvan kan worden toegeschreven aan heupartrose. In de periode 1980-1994 is het plaatsen van een totaleheupprothese verdubbeld, waarbij het indicatiegebied zich zowel naar jongere als oudere patiënten heeft uitgebreid. Het aantal revisie-operaties is in deze periode verviervoudigd. Voor de toekomst wordt een sterke stijging verwacht van het aantal totaleheupprothesen (Okhuijsen et al., 1998).

Overige zorgsectoren

De behoefte aan verpleeghuiszorg zou kunnen afnemen indien er minder heup- en knie-operaties behoeven plaats te vinden, omdat ook de revalidatie na de operatie vervalt. Artrose op zich is geen indicatie voor het verpleeghuis, maar alleen in combinatie met andere diagnosen. De behoefte aan thuiszorg zou enigszins kunnen afnemen indien patiënten (langer) mobieler blijven. Zoals gesteld worden deze effecten niet verwacht op korte termijn.

Het totaalbeeld voor de toekomstige zorg voor artrosepatiënten is dat er op korte termijn in de extramurale farmaceutische hulp een verschuiving optreedt van de groep oudere NSAID's naar de specifiekere COX-2 remmers, waardoor tevens het gebruik van maagslijmvlies beschermende middelen kan afnemen. Voor de ziekenhuiszorg is van belang dat hierdoor ook het aantal maag-darmbloedingen afneemt. Op korte termijn is er geen zicht op middelen die de progressie van artrose kunnen afremmen, waardoor een deel van de heup- en knie-operaties zou kunnen worden uitgesteld of voorkómen. Daardoor is ook een positief effect op de behoefte aan andere vormen van zorg (verpleeghuiszorg en thuiszorg) op korte termijn niet te verwachten.

Literatuur

Baar M. Effectiveness of exercise therapy in osteoarthritis of hip and knee. Proefschrift. Utrecht: Universiteit van Utrecht, 1998.

Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. Osteoarthritis in the elderly: clinical and radiological findings in 79- and 85-year-olds. Ann Rheum Dis 1991; 50: 535-539.

Balint G, Szebenyi B. Non-pharmacological therapies in osteoarthritis. Ballière Clin Rheumatol 1997; 11: 795-815.

Bock GH de, Kaptein AA, Mulder JD. Dutch general practitioner's management of patients with distal osteoarthtritic symptoms. Scand J Health Care 1992; 10: 42-46.

Brady SJ, Brooks P, Canaghan P, Kenyon LM. Pharmacotherapy and osteoarthritis. Ballière Clin Rheumatol 1997; 11: 749-768.

Bijlsma JWJ, Putte LBA van de. Niet-steroïde antiinflammatoire medicijnen (NSAID's) met minder bijwerkingen door selectieve remming van cyclooxygenase-2. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1762-1765.

Dieppe P. Some recent clinical approaches to osteoarthritis research. Semin Arthritis Rheum 1990; 20(suppl 1): 2-11.

Dieppe PA, Frankel SJ, Toth B. Is research into the treatment of osteoarthritis with non-steroidal antiinflammatory drugs misdirected? Lancet 1993; 341: 353-354.

Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised-double blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106-2111.

Evans JMM, McMahon A, McGilchrist M, White G, Murray F, McDevitt D, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. BMJ 1995; 311: 22-26.

Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann Intern Med 2000; 132: 134-143.

Goulding NJ, Corticosteroids - a case of mistaken identity? Br J Rheumatol 1998; 37: 477-483.

Gunning-Schepers LJ, Jansen J (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. IV Effecten van preventie. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Hawkey C, Laine D, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 370-377.

Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995a; 38: 1535-1540.

Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1995b; 38: 1541-1546.

Hochberg MC, Lawrence RC, Everett DF, Cornoni-Huntley J. Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. Semin Arthritis Rheum 1989; 18 (suppl 2): 4-9.

Huskisson EC, Donelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology 1999; 38: 602-607.

Jones A, Doherty M. Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. Ann Rheum Dis 1996; 55: 829-832.

Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Ballière Clin Rheumatol 1997; 11: 769-794.

Kuiper-Geertsma DG, Bijlsma JWJ. Intra-articulaire injecties met hyaluronzuur als alternatief voor coricosteroïdinjecties bij artrose. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 2188-2192.

Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA 1999; 282: 1929-1933.

Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A Meta-analysis of chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27: 205-211.

Leff RL, Elias I, Ionescu M, et al. Molecular changes in human osteoarthritic cartilage after 3 weeks of oral administration of BAY 12-9566. Arthritis Rheum 1999; 42: (Suppl) S404.

Martel Pelletier J, Zafarullah M, Kodama S, Pelletier J-P. In vitro effects of interleukine 1 on the synthesis of metalloproteases. J Rheumatol 1991; 18 (Suppl 27): 80-84.

Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, Hanna M. Effects of self-care education on the health status of inner-city patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1997; 40: 1466-1474.

McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis 1993; 52: 258-262.

McCarthy GM, McCarthy DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. J Rheumatol 1992; 19: 604-607.

Moore RA, Tramér MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998; 316: 333-338.

Moos V, Fickert S, Müller B, Weber U, Sieper J. Immunohistological analysis of cytokine expression in human osteoarthritis and healthy cartilage. J Rheumatol 1999; 26: 870-879.

Myers SL, Brandt KD, Burr DB, O'Connor BL, Albrecht M. Effects of a Bisphosphonate on Bone Histomorphometry and Dynamics in the Canine Cruciate Deficiency Model of Osteoarthritis. J Rheumatol 1999; 26: 2645-2653.

Niethart FU. Pathogenesis of osteoarthritis-approaches to specific therapy. Am J Orthop 1999; 28 (11 Suppl.): 8-10.

Okhuijsen SY, Dhert WJA, Faro LMC, Keet JGM, Schrijvers AJP, Verbout AJ. Een raming van de intramurale kosten van plaatsing van een totaleheupprothese. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1450-1455.

Pelletier J-P, Caron JP, Evans C, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. Arthritis Rheum 1997; 40: 1012-1019.

Peterson WL, Cryer B. Cox-1 Sparing NSAIDs. Is the enthusiasm justified? JAMA 1999; 282: 1961-1963.

Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. Kosten van ziekten in Nederland 1994. Rotterdam: EUR, iMGZ/iMTA, 1997.

Reginster J-Y, Deroisy R, Paul I, Lee RL, et al. Glucosamine Sulphate significantly reduced progression of knee osteoarthritis over 3 years: a large randomised placebo-controlled double blind trial. Arthritis Rheum 1999; 42 (suppl): S400.

Rosmalen, CFH, Thomas S, Laan JR van der, Lennep MJ van. Pijnbestrijding. In: Farmacotherapie voor de huisarts. Zakboekje. Utrecht: Nederlands Huisartsen genootschap, 1996: 1-7.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Schouten JSAG. Artrose. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 561-567.

Simon LS, Waever AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in Rheumatoid Arthritis. JAMA 1999; 282: 1921-1928.

Saase JLCM van, Romunde LKJ van, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 1989; 48: 271-280.

Wilbrink B, Nietfeld JJ, Otter W den, et al. Role of TNF alpha, in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage. Br J Rheumatol 1991; 30: 265-271.

Wolheim FA. Current pharmacological treatment of osteoarthritis. Drugs 1996; 52: 27-38.

Yu LP, Smith GN, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. Arthritis Rheum 1992; 35: 1150-1159.

17 OSTEOPOROSE

Samenvatting

Osteoporose is een aandoening van het skelet, die wordt gekenmerkt door een lage botmineraaldichtheid en een verstoring van de micro-architectuur van het botweefsel, waardoor het bot brozer is en sneller breekt. Ongeveer 40% van de vrouwen en 15% van de mannen krijgt één of meer osteoporotische fracturen na de leeftijd van 50 jaar. De incidentie van fracturen neemt sterk toe met de leeftijd. De fracturen die het meest frequent voorkomen zijn wervelfracturen, pols- en heupfracturen. Met name heupfracturen zijn invaliderend en gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit.

Op basis van bevolkingsonderzoek is geschat dat 87.000 mannen en 343.000 vrouwen osteoporose hebben. Het aantal personen met osteoporose dat bij de huisarts bekend is, bedraagt een fractie van deze aantallen.

De behandeling van osteoporose kent twee aspecten: preventie en therapie. Beide hebben tot doel fracturen op latere leeftijd te voorkomen. Niet-medicamenteuze preventie kan plaatsvinden via goede voeding (voldoende inname van calcium en vitamine D), beperking van roken en alcoholconsumptie, voldoende lichaamsbeweging, en (met name bij ouderen) het verminderen van de valkans en het dragen van heupbeschermers. Medicamenteus ingrijpen kan zowel gericht zijn op preventie als behandeling van osteoporose.

Geneesmiddelen tegen osteoporose kunnen grofweg ingedeeld worden in middelen die de botafbraak remmen en middelen die de botvorming stimuleren. De meeste middelen die momenteel worden gebruikt behoren tot de eerste groep. Daaronder vallen oestrogenen (vrouwelijke geslachtshormonen), hormoonanalogen (de Selectieve (O)estrogeen Receptor Modulatoren of SERM's) en bisfosfonaten. Tot de middelen die de botvorming stimuleren behoren fluorides en anabole steroïden. Een patiënt met osteoporose en een fractuur wordt vaak in eerste instantie met een bisfosfonaat behandeld. Als dat niet goed verdragen wordt, komt een SERM in aanmerking. Met deze middelen kan maximaal 40-50% reductie in het aantal wervelfracturen worden bereikt. Weliswaar daalt ook de kans op een heupfractuur, maar het is niet bekend met hoeveel. Deze daling lijkt aanzienlijk lager, terwijl juist heupfracturen voor de grootste ziektelast zorgen.

Bij de toekomstverwachtingen voor het geneesmiddelenaanbod voor de komende 10 jaar zijn er vier hoofdlijnen:

- Er zullen (nog) meer producten komen op het gebied van de hormoon vervangende therapie met als doel een verbetering van het gebruiksgemak. Op korte termijn worden nieuwe en selectievere SERM's verwacht en op korte en middellange termijn enkele heel nieuwe producten met hormonale eigenschappen. Met name van analogen van het bijschildklierhormoon heeft men goede verwachtingen.
- Op het gebied van de bisfosfonaten zijn er enkele nieuwe middelen in ontwikkeling, waaronder een hybride van bisfosfonaat met oestrogeen.
- Van andere botsparende stoffen, zoals de tartronaten, is het nog onduidelijk of deze belangrijke behandelingsmogelijkheden zullen gaan opleveren.
- Onderzocht wordt of statines een positief effect hebben op de botvorming.

Voor de lange termijn (10-20 jaar) is te verwachten dat producten worden ontwikkeld die werken op de osteoblast- en osteoclastdifferentiatie, waardoor ze de botvorming en botafbraak beïnvloeden.

Naar verwachting zullen de nieuwe hormoonvervangende middelen en bisfosfonaten niet zozeer effectiever zijn dan de bestaande, maar de gezondheidstoestand van patiënten met osteoporose zal daarmee mogelijk toch verbeteren. Dit komt omdat de therapie beter op de individuele patiënt kan worden afgestemd en de therapietrouw zal toenemen door het toenemende gebruiksgemak. Daarnaast is van belang om personen met een hoog risico op tijd op te sporen (vrouwen met een belaste familie-anamnese, vrouwen met vervroegde menopauze en zowel mannen als vrouwen met een wervelfractuur). Geschat wordt dat 10-15% van de postmenopauzale vrouwen tot een hoogrisicogroep behoort. Er bestaat verschil van inzicht of en zo ja hoe hoogrisicogroepen moeten worden opgespoord (al dan niet via uitgebreide screening en botdichtheidsmetingen). Wel is men unaniem van mening dat er meer aandacht nodig is voor de medicamenteuze preventie van osteoporose bij langdurig gebruik van corticosteroïden.

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat de kosten van extramurale farmaceutische hulp voor de preventie van osteoporose op korte termijn geen hoge vlucht zullen nemen gezien de terughoudendheid ten aanzien van medicamenteuze preventie van osteoporose. De kosten van medicamenteuze behandeling van osteoporose zouden

wel kunnen toenemen. Weliswaar zullen de huisartsen niet actief aan case finding gaan doen, maar de alertheid bij het publiek voor osteoporose zal toenemen en door het grotere gebruiksgemak en de vermindering van bijwerkingen van de nieuwe middelen zal de therapietrouw toenemen. Mogelijkheden tot besparingen in de zorg voor osteoporotische fracturen liggen vooral bij niet-medicamenteuze interventies (beïnvloeding van leefstijlfactoren, vermindering van de valkans, bevordering gebruik van heupprotectoren) en vergroting van het aantal verpleeghuisplaatsen om verblijf in het ziekenhuis te kunnen bekorten.

17.1 Farmacotherapie bij osteoporose: huidige situatie en toekomstverwachtingen

E.G.J. Carrière, A. Smals

17.1.1 Inleiding

Osteoporose wordt gedefinieerd als een aandoening van het skelet die wordt gekenmerkt door een lage botmineraaldichtheid en een verstoring van de micro-architectuur van het botweefsel, waardoor het bot brozer is en sneller breekt. Omdat deze definitie van weinig waarde is voor de praktiserend arts, heeft de WHO (Wereld Gezondheids Organisatie) in 1994 een werkdefinitie opgesteld voor de diagnose van osteoporose bij vrouwen, die uitgaat van meting van de botmineraaldichtheid (BMD) (WHO, 1994). Volgens de WHO-definitie is de situatie *normaal* als de BMD niet meer dan 1 standaarddeviatie (SD) lager is dan de gemiddelde dichtheid bij jong volwassen vrouwen. Bij vrouwen met een BMD die 1 tot 2,5 SD onder het gemiddelde ligt is sprake van *osteopenie*. Wanneer de BMD meer dan 2,5 SD onder het gemiddelde ligt wordt gesproken van *osteoporose*. Indien hierbij ook nog fracturen aanwezig zijn, is sprake van *ernstige osteoporose*.

Beide definities houden in dat een patiënt osteoporose kan hebben zonder dat er een fractuur aanwezig is, hetgeen anders het enige klinische kenmerk is. Deze verandering van inzicht heeft er toe geleid dat de schattingen van het aantal individuen met osteoporose drastisch zijn gestegen. Het voordeel van de WHO-definitie is dat ze de clinicus kan helpen bij de beslissing al of niet preventieve maatregelen te treffen bij patiënten die verder geen tekenen van de ziekte hebben. Een nadeel is onder andere dat de WHO-definitie ontwikkeld is voor de diagnose bij postmenopauzale vrouwen van het Kaukasische (blanke) ras. Daarom is deze niet direct toepasbaar op andere groepen, zoals mannen, vrouwen van een andere etnische afkomst, en hoogbejaarden.

In 1998 is een advies van de Gezondheidsraad verschenen over de preventie van fracturen door osteoporose (Gezondheidsraad, 1998). Als preventieve strategieën ter voorkoming van fracturen worden aanbevolen: (1) beïnvloeding van de leefstijl, met name voeding (calcium en vitamine D) en lichaamsbeweging (bij alle leeftijdscategorieën), (2) identificatie van mensen met een sterk verhoogde fractuurkans, gevolgd door interventie (door artsen in hun praktijkuitoefening, en door direct herkennen van hoogrisicogroepen zoals verpleeghuisbewoners, en (3) behandeling van osteoporosepatiënten. De Gezondheidsraad vindt bevolkingsonderzoek bij vrouwen omstreeks de menopauze

momenteel niet wenselijk. Ook vindt de Raad algemene postmenopauzale oestrogeensuppletie vanuit een oogpunt van fractuurpreventie op dit moment niet aangewezen.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft in 1999 een NHG-Standaard Osteoporose gepubliceerd (Elders et al., 1999). Volgens deze standaard moet de kern van het beleid zijn voorlichting over leefgewoonten en voeding, en daarnaast ook valpreventie. Indicaties voor medicamenteuze therapie ter preventie van fracturen vindt het NHG niet bijster hard. Bisfosfonaten worden enkel aan patiënten ter overweging gegeven bij wie op grond van een voorafgaande fractuur na een gering trauma of oraal gebruik van corticosteroïden (ten minste 7,5 mg per dag gedurende meer dan een half jaar) een lage botdichtheid wordt vermoed. Behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenen ter preventie van fracturen wordt niet geadviseerd. In tegenstelling tot de Gezondheidsraad, wordt ook een actieve benadering van groepen met risicofactoren voor osteoporose door het NHG niet geadviseerd.

Vormen van osteoporose

Botweefsel is een levend weefsel dat voortdurend wordt afgebroken (geresorbeerd) en aangemaakt. Op die manier wordt oud en versleten bot vervangen. Normaal gesproken is de balans tussen botafbraak en botaanmaak in evenwicht. Bij osteoporose is dit evenwicht verstoord: de botafbraak is groter dan de botaanmaak. Osteoporose wordt onderverdeeld in een primaire en secundaire vorm (Kanis, 1996).

Primaire osteoporose komt het meeste voor. Er worden twee types onderscheiden: postmenopauzale osteoporose (type I) en seniele osteoporose (type II). Vele factoren spelen een rol bij het ontstaan van osteoporose, maar bij type I is het uitvallen van de oestrogeenproductie bij de menopauze de oorzaak van versneld verlies van trabeculair bot. Trabeculair bot zit met name in de wervels en de uiteinden van lange pijpbeenderen. In de periode direct na de menopauze kan het botverlies 5% per jaar bedragen. Bij mannen en vrouwen komt hier bovenop een langzamer proces van botverlies door een verstoring van de balans tussen botaanmaak en botafbraak (botafbraak is groter dan de aanmaak). Dit proces gaat vaak vergezeld van een verslechterde calciumopname uit de darm. Het gevolg hiervan is een verlies van trabeculair en corticaal bot, en dit vormt de belangrijkste determinant van fracturen bij personen van 75 jaar en ouder.

Primaire osteoporose komt heel veel voor. Ongeveer 40% van de vrouwen en 15% van de mannen krijgt één of meer osteoporotische fracturen na de leeftijd van 50 jaar (Kanis, 1996). De incidentie van fracturen bij ouderen neemt sterk toe met de leeftijd. De fracturen die het meest frequent voorkomen zijn wervelfracturen, pols- en heupfracturen. Na een fractuur is in het eerste jaar de kans op een tweede fractuur toegenomen. Met name heupfracturen zijn invaliderend en gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit: in de eerste zes maanden na de fractuur is de mortaliteit 20-25% hoger dan normaal en van de patiënten die herstellen kan de helft van hen die eerder ambulant waren niet meer zelfstandig lopen (Graafmans, 1997).

Secundaire osteoporose kan het gevolg zijn van langdurig gebruik van geneesmiddelen (met name corticosteroïden), hypogonadisme bij mannen (tekort aan androgenen), hormonale aandoeningen (Syndroom van Cushing), diabetes mellitus type 1, hyperthyreoïdie, anorexia, sommige erfelijke aandoeningen zoals Turner's syndroom, Klinefel-

ter's syndroom en cystische fibrose, nierinsufficiëntie, en langdurige immobilisatie. De vorm die het meest frequent voorkomt is osteoporose ten gevolge van langdurig gebruik van corticosteroïden, vooral doses hoger dan 7,5 mg prednisolon (of equivalent ervan) per dag, maar ook bij lagere doses wordt al botverlies gezien. Het botverlies is het grootst gedurende de eerste zes maanden van de behandeling en kan 10-15% van de totale botmassa van heup en wervelkolom betreffen (Van Staa et al., 2000).

Behandeling

De behandeling van osteoporose kent twee aspecten: preventie en therapie. Beide hebben tot doel fracturen op latere leeftijd te voorkomen. Primaire osteoporose is het gevolg van meerdere factoren. Naast medicamenteus ingrijpen is het daarom van belang het aantal risicofactoren zo laag mogelijk te houden dat wil zeggen zorgen voor een goede inname van calcium en vitamine D, voldoende lichaamsbeweging, en beperking van roken en alcoholconsumptie. Met name bij ouderen is het belangrijk de valkans te verkleinen. Om de gevolgen van een val te verminderen worden ook wel heupbeschermers aanbevolen (Kanis, 1996; Bartlett, 1998; Gezondheidsraad, 1998).

17.1.2 Ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod tot op heden

Geneesmiddelen tegen osteoporose kunnen grofweg ingedeeld worden in middelen die de botafbraak remmen en middelen die de botvorming stimuleren (Kanis, 1996; Bartlett, 1998). De meeste middelen die momenteel gebruikt worden behoren tot de eerste groep. Daaronder vallen oestrogenen (vrouwelijke geslachtshormonen), hormoonanalogen (de zo genaamde SERM's), bisfosfonaten, calcium en vitamine D preparaten. Calcium en vitamine D preparaten zijn niet als zodanig geregistreerd voor osteoporose, maar wel bij een vermoeden op een tekort aan deze stoffen. Tot de middelen die de botvorming stimuleren behoren fluorides en anabole steroïden.

Geslachtshormonen en hormoonanalogen

Oestrogenen (vrouwelijke geslachtshormonen) zijn in Nederland geregistreerd voor de preventie van osteoporose. Sommigen beschouwen oestrogenen bij vrouwen rond de menopauze als 'gouden standaard' voor de preventie van botverlies (Bartlett, 1998). In de NHG-standaard daarentegen wordt gebruik van oestrogenen ter preventie van botverlies bij postmenopauzale vrouwen niet aanbevolen (Elders et al., 1999). Toediening van hormonen aan postmenopauzale vrouwen wordt met een Engelse term aangeduid: hormone replacement therapy (HRT). Adequate doseringen oestrogenen kunnen het botverlies tot stilstand brengen. Oestrogenen zijn effectief zowel onmiddellijk na de menopauze als later in het leven, maar het effect neemt af na staken van de therapie. Of HRT daadwerkelijk de fractuurkans kan verkleinen is niet goed onderzocht. Er bestaat slechts één kleine placebogecontroleerde, prospectieve studie waarbij dit onderzocht is (Lufkin et al., 1992). Deze studie liet een daling zien van het aantal wervelfracturen (relatief risi-

co 0,39 vergeleken met placebo), maar gaf geen uitsluitsel over fracturen op andere plaatsen. De ervaring is het grootst met geconjugeerde oestrogenen en oestradiol, en oestradiolvaleraat (Kanis, 1996). Ze bestaan in de vorm van tabletten, maar nieuwere toedieningsvormen zijn percutane toediening met gel of een pleister, de subcutane implantaties en de vaginale toediening. Al deze vormen van toediening zijn in principe effectief, op voorwaarde dat voldoende hoge oestrogeenspiegels in het serum worden bereikt (Kanis, 1996; Reginster et al., 1992). De optimale duur van de behandeling is onbekend, maar is zeker langdurig. HRT heeft ook als voordeel dat deze overgangsklachten, zoals flushes (opvliegers) vermindert. De nadelen zijn een toegenomen kans op borstkanker en endometriumcarcinoom. Deze laatste kan voorkomen worden door progestagenen, cyclisch of continu, toe te voegen. Wel heeft het cyclisch toedienen van progestagenen tot gevolg dat opnieuw vaginale bloedingen kunnen optreden. De bijwerkingen verhinderen grootschalig gebruik en reduceren de therapietrouw.

Testosteron, mannelijk geslachtshormoon, heeft ook een gunstig effect op het bot, hoewel het exacte mechanisme nog niet opgehelderd is. Mogelijk vindt omzetting tot oestrogenen plaats. Door de androgene werking echter is toepassing ervan bij vrouwen niet geschikt (Kanis, 1996).

Anabole steroïden zijn synthetische derivaten van testosteron. Zij onderscheiden zich van testosteron door een effect op de eiwitsynthese in een dosis die minder androgene effecten heeft. Een volledige scheiding van de anabole en androgene effecten is onmogelijk, maar de verhouding tussen anabole en androgene activiteit is verschillend naargelang het product (Kanis, 1996). Nandrolon en stanozolol zijn anabole steroïden die gebruikt worden bij osteoporose, maar alleen bij zeer ernstige vormen. Ze verminderen de snelheid van het botverlies door een directe werking op de botcellen. Ze stimuleren de proliferatie van osteoblast-achtige cellen en de synthese van TGF-β. Anabole steroïden hebben een positief effect op de botmassa. Het effect op de fractuurincidentie is niet bekend. Bijwerkingen bestaan uit heesheid, stemverlaging, hirsutisme (mannelijke haargroei bij vrouwen, bijvoorbeeld baardgroei) en waterretentie. Ook kan levertoxiciteit voorkomen (Kanis, 1996; Hallworth, 1998).

SERM's staat voor Selectieve (O)estrogeen Receptor Modulatoren. Hiertoe behoren stoffen die in het ene weefsel werken als oestrogeen en in het andere als anti-oestrogeen. De werking ervan is gebaseerd op de heterogeniteit van oestrogeenreceptoren in de diverse weefsels (borst, bot en uterus). Het doel van deze ontwikkeling was analogen van oestrogenen te verkrijgen met een agonistische werking op bot en hart en bloedvaten, en een antagonistische werking op uterus en borstweefsel. Tamoxifen was het prototype van deze groep geneesmiddelen, maar dit middel is niet geschikt voor gebruik bij osteoporose vanwege de stimulerende effecten op de uterus. Raloxifen is de eerste SERM die geregistreerd is voor osteoporose. Het middel lijkt iets minder effect te hebben op de botdichtheid dan oestrogenen. Maar uit een onderzoek bij meer dan 7.000 vrouwen is gebleken dat raloxifen de kans op wervelfracturen vermindert met ongeveer 40%. Een effect op andere fracturen is niet aangetoond (Ettinger et al., 1999). Bijwerkingen van raloxifen bestaan uit veneuze trombose, zoals ook bij oestrogenen voorkomt, en opvliegers. Gunstige neveneffecten zijn de reductie in het optreden van borstkanker en een afname van de LDL/HDL-cholesterol ratio.

Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn analogen van pyrofosfaat, een natuurlijk voorkomende stof die de botmineralisatie remt (Compston, 1994; Bartlett, 1998). De therapeutische waarde van deze middelen ligt in hun vermogen om de botresorptie te remmen. Bisfosfonaten worden slecht geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, maar als ze geabsorbeerd zijn, hechten ze zich bij voorkeur aan het bot. Twee bisfosfonaten worden nu veelvuldig gebruikt bij osteoporose en zijn ook in Nederland geregistreerd. Het oudste ervan is (dinatrium)etidronaat, het nieuwste (natrium)alendronaat. Onlangs is ook risedronaat in Europa voor osteoporose geaccepteerd.

Etidronaat wordt cyclisch gegeven: 14 dagen etidronaat, gevolgd door 11 weken calcium. Een cyclische dosering is nodig omdat anders defecten kunnen ontstaan in de mineralisatie van het bot, hetgeen nadelig is voor de kwaliteit van het bot. Etidronaat cyclisch toegediend kan botverlies voorkomen en het aantal fracturen verminderen (Miller et al., 1997; Van Staa et al., 1998). Ook is etidronaat effectief gebleken voor het behoud van de botdichtheid bij patiënten die corticosteroïden gebruiken (Adachi et al., 1997; Roux et al., 1998).

Alendronaat is het tweede bisfosfonaat waarvan de effectiviteit is aangetoond. Dit middel wordt wel continu toegediend. Het kan gebruikt worden zowel bij de preventie als therapie van type I osteoporose, en bij de preventie en therapie van osteoporose als gevolg van corticosteroïd gebruik (Ensrud et al., 1997; Cummings et al., 1998; Saag et al., 1998; Pols et al., 1999). In de Fracture Intervention Trial (FIT) werd bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en reeds bestaande wervelfracturen een vermindering van 47% gevonden van het aantal nieuwe wervelfracturen ten opzichte van placebo. Ook bij vrouwen met osteoporose, maar zonder wervelfracturen, leidde behandeling met alendronaat tot een vermindering van het aantal klinische fracturen van 14% in vergelijking met de controlegroep. Deze studie liet ook een gunstig effect op het aantal heupfracturen zien bij vrouwen met ernstige osteoporose. Eén van de belangrijkste bijwerkingen bestaat uit afwijkingen aan de oesofagus (slokdarm). Om deze te vermijden dienen patiënten overeind te blijven gedurende 30 minuten na inname van de tablet.

Recent is risedronaat beschikbaar gekomen voor postmenopauzale osteoporose en corticosteroïd osteoporose. In twee placebo-gecontroleerde studies bij vrouwen met tenminste één wervelfractuur bleek risedronaat het aantal nieuwe wervelfracturen te reduceren (Harris et al,1999; Reginster et al., 2000). De totale incidentie van niet-vertebrale fracturen was lager dan in de placebogroep; echter een specifiek effect op het risico van nieuwe heupfracturen werd niet gedocumenteerd. Risedronaat is ook effectief gebleken om het botverlies bij corticosteroïdgebruik tegen te gaan (Cohen et al., 1999).

Overige producten

Calcium is essentieel voor een normaal botmetabolisme. Geadviseerd wordt dagelijks 1000 tot 1200 mg calcium in te nemen. Volgens voedselconsumptiepeilingen in Nederland gebruiken de mensen in de diverse leeftijdscategorieën in het algemeen ruim voldoende calcium. Er zijn geen bewijzen dat calciuminname boven de aanbevolen hoeveelheid de te bereiken piekbotmassa of de botafbraak na de menopauze en tijdens

ouderdom gunstig kan beïnvloeden (Gezondheidsraad, 1998). Kwetsbare personen met een lage calciuminname zijn degenen die geen melk of melkproducten gebruiken en mensen met een verlaagde absorptie door darmziekten. Bij deze personen kan calciumsuppletie gewenst zijn. Men dient zich daarbij te realiseren dat de biologische beschikbaarheid van calcium uit verschillende calciumpreparaten niet gelijk is, en dat men van het ene preparaat dus meer nodig heeft dan van het andere (Gezondheidsraad, 1998).

Vitamine D en derivaten zijn als geneesmiddel niet voor de indicatie osteoporose geregistreerd in Nederland. In Nederland is de inname van vitamine D met de voeding in combinatie met de blootstelling aan zonlicht over het algemeen voldoende. Echter het is aannemelijk dat de vitamine D-voorziening voor aan huis gebonden ouderen en verpleeghuisbewoners onvoldoende is (Lips et al., 1996). Immers, zij komen weinig of niet in de zon en de voeding bevat gemiddeld slechts 100 IE vitamine D per dag. Hier is normalisering gewenst. Deze kan bereikt worden door het verstrekken van verrijkte voeding of door suppletie. Suppletie met 400 eenheden vitamine D per dag is een goedkope en praktische oplossing. Het is niet bekend welk effect een verhoogde vitamine D inname op de fractuurkans in Nederland kan hebben. Bij een onderzoek bij 2.578 Nederlandse ouderen leidde vitamine D in vergelijking met placebo niet tot een vermindering van het aantal heupfracturen (Lips et al., 1996). In een Franse studie werd een vermindering van het aantal heupfracturen gezien bij toediening van calcium en vitamine D. Maar de resultaten van dit onderzoek zijn niet zonder meer van toepassing op de Nederlandse situatie, omdat de studiepopulatie bestond uit geïnstitutionaliseerde oudere vrouwen met een lage calcium- en vitamine D-inname (Chapuy, 1992; Chapuy et al., 1994).

Fluorides worden al meer dan 30 jaar toegepast bij de behandeling van osteoporose. Toch is het gebruik ervan nog steeds experimenteel en controversieel (Bartlett, 1998; Duursma & Raymakers, 1998; Lips, 1998; Pols, 1998). Fluoride stimuleert de osteoblasten tot de vorming van nieuw botweefsel. Het nieuw gevormde bot is echter abnormaal van structuur en minder goed gemineraliseerd, waardoor het relatief minder sterk is. Wanneer patiënten met osteoporose met fluoride worden behandeld, neemt enerzijds de botmineraaldichtheid van het skelet toe. Anderzijds zijn de resultaten van behandeling met fluoride op de incidentie van fracturen tegenstrijdig en werd soms zelfs een toename van het aantal fracturen gezien. De bijwerkingen bestaan uit bovenbuikklachten en pijn in enkels en voeten, die door stressfracturen wordt veroorzaakt en pas na enige maanden verdwijnt.

Historisch overzicht van middelen bij osteoporose

Tabel 17.1 bevat een overzicht van de geregistreerde middelen, die worden gebruikt bij de behandeling van osteoporose.

Tabel 17.1: Geneesmiddelen bij osteoporose met jaar van registratie (Bron: DATHUG-ACBG).

Geslachtshormonen/ Hormoonanalogen	Jaar	Bisfosfonaten	Jaar	Overige producten	Jaar
Oestrogenen	v.a. 1987	etidronaat	±1992	calcium	1965
		alendronaat	1996		
		risedronaat	2000		
Anabole steroïden[a]				Vitamine D-derivaten[b]	
stanozolol				ergocalciferol (vit. D_2)	
nandrolon				colecalciferol (vit. D_3)	
				calcitriol (1,25 $(OH)_2D_3$)	
				alfacalcidol (1α$(OH)D_3$)	
SERM's				Fluorides	
raloxifen	1998			natriumfluoride	1981
				monofluorofosfaat	1992

a) anabole steroïden zijn alleen voor zeer ernstige osteoporose geregistreerd.
b) calcium en vitamine D preparaten zijn niet als zodanig geregistreerd voor osteoporose, maar wel bij een vermoeden op een deficiëntie aan deze stoffen.

17.1.3 Toekomstverwachtingen voor de korte termijn (0-5 jaar)

In de jaren negentig zijn verschillende toekomstverkenningen verricht voor osteoporose (bijvoorbeeld STG, 1993). De verwachting voor de medicamenteuze therapie daarin was dat het gebruik van bisfosfonaten zou toenemen en dat er meer aandacht zou komen voor oestrogeen-analogen. Inderdaad zijn er bisfosfonaten geregistreerd en zijn er nieuwe in ontwikkeling. Zoals hierboven aangegeven, is ook een eerste oestrogeen-analoog (raloxifen) voor osteoporose geregistreerd. Nieuwe ontwikkelingen van dit moment richten zich op nog specifiekere oestrogeen-analogen, en andere toepassingsvormen.

Er komt meer belangstelling voor zowel de behandeling als de preventie van osteoporose (Bartlett, 1998). Door meting van botdichtheid zal osteoporose eerder gediagnosticeerd worden. Tot nu toe is de meeste aandacht gegaan naar osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. In de naaste toekomst zal ook belang gehecht worden aan de behandeling van osteoporose bij mannen en osteoporose ten gevolge van corticosteroïdgebruik. Op korte termijn zullen er meer SERM's en bisfosfonaten op de markt komen (Bartlett, 1998).

Daarnaast zijn er ook nieuwe producten in ontwikkeling, die hierna aan de orde komen.

Hormonen en hormoonanalogen

Het aantal bestaande *HRT-producten* is al aanzienlijk en er is ook een behoorlijk aantal in ontwikkeling. Ze verschillen onderling in wijze van toepassing (tabletten, pleisters en gels, alleen oestrogenen of oestrogenen gecombineerd met progestagenen). Nieuwe producten zijn erop gericht om tegemoet te komen aan de individuele behoefte van de patiënt, om daarmee het gebruiksgemak en de therapietrouw te vergroten. Maar het wezen van de behandeling verandert daardoor niet (Bartlett, 1998).

Ipriflavone is een flavinoïd uit planten met oestrogenen eigenschappen. Het middel is in een aantal landen geregistreerd, maar niet in Nederland. Uit twee klinische trials bleek dat ipriflavone de botmineraaldichtheid bij postmenopauzale vrouwen kan doen toenemen, waarschijnlijk door reductie van de botresorptie. Er zijn nog niet voldoende gegevens over een effect op de fractuurincidentie (Adami & Bufalino, 1997; Agnusdei & Bufalino, 1997).

Een aantal nieuwe *SERM's* is al vrij ver in ontwikkeling, zoals idoxyfen, levormeloxifen en droloxifen (Bartlett, 1998). Er wordt gewerkt aan nog selectievere SERM's. Deze laatste werken selectief op één van de beide thans bekende oestrogeenreceptoren (ER-α of ER-β). Door het verschil in verspreiding van deze oestrogeenreceptoren in de diverse weefsels, is het mogelijk om in de nabije toekomst selectieve therapieën te ontwikkelen voor osteoporose, ER-positieve tumoren, cardiovasculaire ziekten, dementie en urine-incontinentie. Dat houdt in een stof met meer effect en minder bijwerkingen (Kung Sutherland et al., 1999; Stein et al., 1999).

Tibolon is een synthetisch steroïde met oestrogene, progestagene en androgene eigenschappen (Kanis, 1996; Bartlett, 1998). Het is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van postmenopauzale klachten, maar niet voor osteoporose. In een aantal andere landen is dat wel het geval. Tibolon kan postmenopauzaal botverlies tegengaan, maar effecten op de fractuurincidentie zijn nog niet beschikbaar. Het voordeel van het middel is dat het geen stimulerend effect heeft op het endometrium en geen bloedingen veroorzaakt. Een nadeel is dat tibolon een negatief effect op de serumlipiden lijkt te hebben. Tibolon verlaagt het serum-HDL zonder effect op serum-LDL-cholesterol.

Bisfosfonaten

Een aantal nieuwe *bisfosfonaten* is in ontwikkeling en zal op korte of middellange termijn aangeboden worden voor registratie voor de indicatie osteoporose. Ook is een hybride van een bisfosfonaat en oestrogeen in ontwikkeling, waarbij het bisfosfonaat verantwoordelijk is voor de retentie in bot en de oestrogene component lange-termijneffecten kan hebben (Bartlett, 1998).

Overige producten

Calcitonine is een peptide hormoon dat geproduceerd wordt in de schildklier (Kanis, 1996; Bartlett, 1998). Het remt de botresorptie door een directe werking op de activiteit van de osteoclasten. Calcitonine wordt sinds lang gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Paget en maligne hypercalciaemie. Zalmcalcitonine wordt geprefereerd boven humane calcitonine, omdat het sterker werkt. Omdat het een peptidestructuur heeft wordt calcitonine in de maag afgebroken wanneer het peroraal wordt toegediend. Daarom wordt het toegediend in de vorm van injecties (dagelijks of drie keer per week). Ook zijn nasale sprays ontwikkeld. In Nederland is calcitonine niet geregistreerd voor osteoporose, omdat studies wisselende resultaten lieten zien, maar elders in de wereld wordt het wel voor die indicatie toegepast (Chesnut et al., 2000). De nasale spray wordt vooral in Italië en Japan gebruikt. Een voordeel is het pijnstillend effect van calcitonine bij recente wervelfracturen. Een nadeel vormen de wijze van toediening en de hoge

kosten. Men is bezig met de ontwikkeling van een orale versie die de acceptatie ervan door patiënten zal vergemakkelijken. Macritonin is een oraal calcitonine dat het verst is in de ontwikkeling. Daarnaast wordt er een orale versie ontwikkeld van recombinant-zalmcalcitonine, fortical. Ook wordt gewerkt aan een orale transmucosale vorm van calcitonine (Bartlett, 1998).

Bijschildklierhormoon (PTH) is een natuurlijk voorkomend hormoon dat de calciumspiegel in het bloed reguleert en een belangrijke rol speelt bij de normale botgroei. PTH stimuleert de botresorptie indien het continu gegeven wordt, maar heeft een anabool effect op het bot wanneer het laag gedoseerd gegeven wordt in herhaalde korte cycli (Bartlett, 1998). Een probleem is nog de subcutane toediening. Maar verwacht mag worden dat PTH-analogen belangrijke middelen worden voor de stimulering van botaanmaak.

De werking van *thiazide diuretica* is complex, maar het belangrijkste effect op skeletmetabolisme bij de mens is waarschijnlijk hun vermogen om de renale terugresorptie van calcium te vergroten (Kanis, 1996). Daardoor wordt het serumcalcium verhoogd, vermindert de serumconcentratie van bijschildklierhormoon en neemt de absorptie van calcium door de darm en de botombouw af. Deze middelen zijn op dit moment minder geschikt voor de preventie of therapie van osteoporose gezien hun andere metabole effecten. Thiazide diuretica vallen wel te overwegen bij patiënten met osteoporose en hypercalciurie.

Het is al langer bekend dat *Vitamine K* een rol speelt bij de normale genezing van botfracturen (Kanis, 1996). De synthese van osteocalcine, een eiwit in het bot, is afhankelijk van vitamine K. In de Nurses Health Study bleek een lage inname van vitamine K met de voeding geassocieerd te zijn met een verhoogde kans op een heupfractuur (Feskanich et al., 1999). Eerste resultaten wijzen erop dat suppletie met vitamine K botverlies kan tegengaan, maar deze moeten nog verder bevestigd worden (Iwamoto et al., 1999). Er is nog geen bewijs dat vitamine K-suppletie fracturen kan voorkomen. Mogelijk moet de aanbevolen hoeveelheid vitamine K met de voeding heroverwogen worden.

17.1.4 Toekomst verwachtingen voor de middellange termijn (5-10 jaar)

Hormonen en hormoonanalogen

Phyto-oestrogenen zijn stoffen die in planten voorkomen en die oestrogene eigenschappen hebben. Bekend zijn met name de isoflavonen uit soja (vooral genisteïne en daidzeïne) (Kanis, 1996). In dierexperimenteel onderzoek bleken deze stoffen botverlies tegen te gaan (Ishimi et al., 1999). Het effect bij de mens moet nog nader bestudeerd worden. Het interessante van deze stoffen is enerzijds dat ze met de voeding ingenomen kunnen worden. Anderzijds kunnen ze geïsoleerd en gesynthetiseerd worden, waardoor ze als geneesmiddel beschikbaar zijn.

ANGELS is de afkorting van Activators of Non-Genomic Estrogen-Like Signalling, en dit staat voor een nieuwe klasse van kleine moleculen met anabole eigenschappen op het bot. Oestrogenen verhinderen de celdood van osteoblasten en osteocyten (botcellen)

door een non-genomic mechanisme. ANGELS zoals bijvoorbeeld estratiene, imiteren dit mechanisme. In onderzoek bij oestrogeen-deficiënte muizen leidde toediening van een ANGEL tot een toename van de botdichtheid (Manolagas et al., 1999).

Bisfosfonaten

Een aantal nieuwe *bisfosfonaten* is in ontwikkeling, zoals ibandronaat, zoledronaat. Dit zijn zeer sterke bisfosfonaten, en de toediening ervan zal dan ook in heel kleine doseringen moeten plaatsvinden. Een nog nieuwere is incandronaat (Bartlett, 1998).

Statines

Onlangs is ontdekt dat statines, geneesmiddelen die gebruikt worden om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen, mogelijk ook een positief effect hebben op de botvorming. Statines blokkeren een stap in de synthese van cholesterol uit acetyl co-enzym A. Stikstofbevattende bisfosfonaten doen dat ook, maar ze blokkeren een latere stap. Nu wil dat nog niet zeggen dat beide hetzelfde effect op bot hebben. Bisfosfonaten reduceren de botresorptie, zonder noemenswaardig effect op de botvorming. Statines daarentegen lijken juist de botvorming te stimuleren (Cummings & Bauer, 2000). Twee case-control studies lieten zien dat mannen en vrouwen die statines gebruikten minder fracturen kregen dan mensen die dat niet deden. Maar de resultaten moeten nog bevestigd worden in prospectieve, gerandomiseerde studies (Meier et al., 2000; Wang et al., 2000).

Overige producten

Tartronaten behoren tot een nieuwe groep van botsparende stoffen. Deze stoffen bevatten twee carboxylgroepen, waardoor ze lijken op sommige eiwitten in het bot. Onderzoek bij muizen liet zien dat de botdichtheid toenam na toediening van DF 1601A, momenteel de belangrijkste component van de tartronaten (Mosca et al., 1999).

Een nieuwe stimulator van de botvorming is *strontiumranelaat*. Dit product ontkoppelt de botvorming en botresorptie. Eerste studies laten een positief effect op de botmineraaldichtheid bij postmenopauzale vrouwen zien (Bartlett, 1998). Een probleem is echter dat strontium zelf ook gemeten wordt bij de botdichtheidsmeting. Het is daarom niet duidelijk hoe een stijging van de botmassa geïnterpreteerd moet worden.

Verwachtingen voor de lange termijn (>10 jaar)

Voor de lange termijn is te verwachten dat producten ontwikkeld zullen worden die werken op de osteoblast- en osteoclastdifferentiatie. Hierdoor kunnen ze de botvorming en botafbraak beïnvloeden (Bartlett, 1998).

17.2 Toekomstige farmacotherapie bij osteoporose: gevolgen voor gezondheid en zorg

A. van den Berg Jeths, I. Wolff

In deze paragraaf worden de mogelijke effecten van nieuwe geneesmiddelen voor de gezondheidstoestand en de gezondheidszorg op kwalitatieve wijze in kaart gebracht. De ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van osteoporose kunnen zowel gevolgen hebben voor de organisatie van de gezondheidszorg als voor de kosten van de gezondheidszorg. Voor osteoporose zijn met name de extramurale farmaceutische hulp, de huisartsenzorg en de (poliklinische) ziekenhuiszorg van belang. Daarnaast komen mogelijke effecten op verpleeghuiszorg en thuiszorg aan de orde. Het gaat om de effecten voor een gestandaardiseerde bevolking (los van bevolkingsgroei en –vergrijzing). De verwachtingen zijn gebaseerd op literatuur en de meningen van de geraadpleegde experts (zie *bijlage 3*).

Naast ontwikkelingen in het geneesmiddelenaanbod zijn er andere ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidstoestand en de zorg. Hierbij gaat het met name om ontwikkelingen in de risicofactoren voor osteoporose, zoals voeding en lichaamsbeweging. Dergelijke ontwikkelingen vallen echter buiten het kader van dit onderzoek, maar komen elders in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997 aan de orde (Burger et al., 1997; Gunning-Schepers & Jansen, 1997; Ruwaard & Kramers, 1997). Ook de consequenties buiten de gezondheidszorg worden niet meegenomen, zoals effecten op de mantelzorg na een heupfractuur.

17.2.1 Uitgangssituatie

De uitgangssituatie is gebaseerd op gegevens uit de VTV-1997. De prevalentie van osteoporose komt het beste naar voren in bevolkingsonderzoek (Burger et al., 1997). In huisartsenregistraties wordt de prevalentie van osteoporose onderschat omdat alleen personen die klachten hebben of waarbij breuken zijn opgetreden (en waarbij de diagnose is gesteld door nader onderzoek) worden geregistreerd. *Tabel 17.2* geeft de verdeling van de prevalentie van osteoporose naar leeftijd en geslacht.

In het ERGO-onderzoek bedraagt de prevalentie van osteoporose 52 per 1.000 mannen en 165 per 1.000 vrouwen van 55 jaar en ouder. Op basis van deze prevalentiecijfers en de bevolkingsgegevens per 1-1-2000 (zie *bijlage 7*), kan worden geschat dat 87.000 mannen en 343.000 vrouwen osteoporose hebben. Een schatting op basis van de prevalentiecijfers uit huisartsenpraktijken komt per 1-1-2000 neer op 4.200 mannen en 26.700 vrouwen met osteoporose.

De prevalentie van osteopenie is volgens het ERGO-onderzoek 373 per 1.000 mannen en 491 per 1.000 vrouwen van 55 jaar en ouder (absoluut: 624.000 mannen en 1.012.000 vrouwen).

Ook ernstige werveldeformaties komen zeer frequent voor in de algemene bevolking. Volgens het ERGO-onderzoek is dat bij 57 per 1.000 mannen en 113 per 1.000 vrouwen

Tabel 17.2: Prevalentie van osteoporose per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht uit bevolkingsonderzoek en huisartsenregistraties; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	55-64	65-74	75+
Bevolkingsonderzoek[a]			
Mannen	35,78	54,97	86,48
Vrouwen	83,67	155,27	283,07
Huisartsenregistraties[b]			
Mannen	0,12[c]	2,01	7,59
Vrouwen	0,98[c]	12,46	26,69

a) ERGO (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen)-onderzoek.
b) gemiddelde van Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken.
c) voor de leeftijdsklasse 45-64 jaar.

van 55 jaar en ouder het geval (absoluut: 96.000 mannen en 236.000 vrouwen).

De kosten van zorg voor patiënten met osteoporose en heupfractuur zijn te ontlenen aan de 'Kosten van ziekten'-studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor osteoporose geschat op 51 miljoen gulden en voor heupfracturen op 778 miljoen gulden. Dit komt overeen met 0,1%, respectievelijk 1,3% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels. *Tabel 17.3* geeft de verdeling van de kosten naar geslacht en zorgsector.

De kosten-van-ziekten-studie zal worden geactualiseerd met als basisjaar 1999. Publicatie daarvan is gepland in 2001 (samenwerkingsproject van EUR en RIVM).

In 1994 werden 15.286 ziekenhuisopnamen met als hoofddiagnose heupfractuur geregistreerd, waarvan ruim 95% bij personen van 50 jaar of ouder. Ongeveer driekwart

Tabel 17.3: Kosten van gezondheidszorg voor osteoporose en heupfracturen in 1994 naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen		Vrouwen	
	Osteoporose	Heupfractuur	Osteoporose	Heupfractuur
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan				
- klinische verrichtingen	0,5	12,5	0,9	30,0
- verpleegdagen	7,2	72,2	19,6	204,0
- dagbehandeling	0,1	0,0	0,4	0,0
- polikliniek	0,5	3,9	4,8	12,2
Categorale ziekenhuizen	0,0	0,3	0,3	0,7
Huisartsenzorg	0,6	1,6	2,2	4,8
Paramedische zorg	0,4	3,3	3,1	9,3
Extramurale farmaceutische hulp	1,9	0,0	8,7	0,4
Verzorgingshuizen[a]	0,0	16,9	16,9	114,4
Verpleeghuizen	0,0	43,6	0,0	239,6
Ambulancevervoer	0,0	2,5	0,0	5,8
Totaal	*11,2*	*156,8*	*39,9*	*621,2*

a) exclusief woonkosten.

van deze fracturen kwam voor bij vrouwen. De cijfers tonen een exponentiële stijging met de leeftijd. In de periode 1980-1994 is het aantal ziekenhuisopnamen met heupfractuur als hoofddiagnose toegenomen (gestandaardiseerd voor veranderingen in de bevolkingsomvang en -samenstelling; De Laet et al., 1997). Geschat wordt dat ongeveer 12.000 heupfracturen zijn toe te schrijven aan osteoporose. Meer dan 90% van de heupfracturen is het resultaat van een val (Reichgelt et al., 1996). Het verminderen van de valkans is derhalve van groot belang. Daarnaast worden jaarlijks circa 10.000 pols- en 8.000 wervelfracturen ten gevolge van osteoporose vastgesteld (Netelenbos & Lips, 1996).

Wervelfracturen kunnen veel rugpijn veroorzaken (zowel chronisch als acuut). Lang niet altijd worden wervelfracturen als oorzaak daarvan onderkend (Lems et al., 1998). Wervelfracturen kunnen bij mensen met longziekten (astma, emfyseem) veel problemen veroorzaken: minder longreserve, meer longontstekingen en meer ziekenhuisopnamen.

17.2.2 Gevolgen voor de preventie en behandeling van osteoporose

Preventie

Bij medicamenteuze preventie van osteoporose gaat het om behandeling van vrouwen met osteopenie (een botdichtheid tussen –1 en –2,5 SD) en zonder fractuur. De vraag bij wie en wanneer met medicamenteuze preventie moet worden gestart wanneer nog geen sprake is van een fractuur, is moeilijk te beantwoorden. Volgens de geraadpleegde experts zijn er twee groepen die hiervoor in aanmerking komen:

- vrouwen met een menopauze op de normale leeftijd (vanaf 50-55 jaar) met een hoog risico op osteoporose (o.a. belaste familieanamnese);
- vrouwen met een vervroegde menopauze (onder meer door verwijdering van de eierstokken).

Geschat wordt dat in totaal 10-15% van de postmenopauzale vrouwen tot een van deze hoogrisicogroepen behoort en dus in aanmerking komt voor medicamenteuze therapie. In absolute aantallen betreft het 200.000-300.000 vrouwen (er zijn ruim 2 miljoen vrouwen van 55 jaar en ouder). Het aantal vrouwen dat jaarlijks behandeld zou moeten worden hangt vervolgens af van de behandelduur.

Oestrogenen ter preventie van osteoporose zouden zeer lang gebruikt moeten worden: vanaf de menopauze met een minimale duur van 10 jaar. In de praktijk zullen niet alle in aanmerking komende vrouwen bereid zijn om de betreffende geneesmiddelen te gebruiken. Bij degenen die daartoe wel bereid zijn, zal de gebrekkige therapietrouw, een groot probleem bij hormoontherapie, de behandelduur verkorten. In Amerika gebruikt minder dan 10% van de vrouwen hormonen langer dan 1 jaar. Na het stoppen met oestrogenen is het effect op de botdichtheid snel verdwenen. Om de therapietrouw te verhogen kan botmineraaldichtheidsmeting van belang zijn. Als het voor de vrouw duidelijk zichtbaar is dat de botmassa achteruit gaat, zal zij langer het hormoon gebruiken, aldus de geraadpleegde deskundigen. De laatste tijd wordt (langdurige) oestrogeensubstitutie ter preventie van osteoporose echter steeds vaker ter discussie gesteld vanwege de in

paragraaf 17.1.2 genoemde bijwerkingen en de aanwijzingen dat oestrogeensubstitutie bij vrouwen met een hart- of vaatziekte de kans op een volgende coronaire gebeurtenis zou kunnen vergroten (mogelijk alleen gedurende het eerste jaar van het oestrogeengebruik; Hulley et al., 1998).

De optimale behandelingsduur voor de overige middelen ter preventie van osteoporose (bisfosfonaten en raloxifen) is niet bekend, maar is zeker langdurig. Over de therapietrouw van deze middelen is weinig bekend. De keuze van het medicament is afhankelijk van de bijwerkingen, het toedieningsgemak en de contra-indicaties (CFH, 2000). Alle genoemde middelen verhogen de botdichtheid, maar alleen van bisfosfonaten is het preventieve effect op het ontstaan van fracturen aangetoond (zie *paragraaf 17.1.2*).

Sommigen pleiten voor screening op grote schaal met behulp van botmineraaldichtheidsmetingen. Indien vrouwen ongeveer 5 jaar voor de verwachte menopauze worden gescreend, kunnen zonodig eerst leefstijladviezen worden gegeven (meer lichamelijke activiteit, stoppen met roken en calciumsuppletie). Bij het bereiken van de menopauze kan een meting van invloed zijn op de overweging medicatie al of niet toe te passen. Bij het hanteren van een grens van 1 SD of meer zou hiervoor theoretisch 15% van de vrouwen in aanmerking komen (Netelenbos & Lips, 1996). Ook de WHO pleit voor screening van de BMD bij alle oudere vrouwen teneinde al in te kunnen grijpen in het stadium van osteopenie (Burger et al., 1997).

Preventie van osteoporose bij gebruik van corticosteroïden

Volgens de geraadpleegde deskundigen zou bij iedereen die langer dan een half jaar corticosteroïden gebruikt, de botmassa gemeten moeten worden. Er wordt geschat dat minimaal 50% van de mensen die corticosteroïden gebruiken osteoporose hebben en daar weer 50% van zou een fractuur hebben. Dat komt overeen met de schatting van Lems et al., dat bij 25% van de patiënten die langdurig corticosteroïden gebruiken, tenminste één fractuur ontstaat. Hierbij gaat het grotendeels om wervelinzakkingen, die echter lang niet altijd leiden tot duidelijke symptomen. Naar schatting heeft 1 van de 3 patiënten met ingezakte wervels een episode met heftige rugpijn doorgemaakt, maar ook chronische rugpijn wordt door velen gemeld. Dit probleem van door corticosteroïden geïnduceerde osteoporose wordt vaak niet onderkend (Lems et al., 1998). Ondanks het bestaan van richtlijnen volgens welke patiënten die langdurig corticosteroïden gebruiken (in een dosis van 7,5 mg of meer per dag gedurende tenminste drie maanden) voldoende calcium en colecalciferol (vitamine D3) dienen in te nemen, gebruikt maar ongeveer een tiende van hen een vorm van medicatie om osteoporose te voorkomen. Indien deze patiënten tevens een lage botmineraaldichtheid hebben lijkt additionele medicatie zinvol.

De geraadpleegde experts verwachten niet dat de nieuwe bisfosfonaten specifiek belangrijk zullen zijn voor de behandeling van deze groep patiënten. De hele groep van bisfosfonaten is hiervoor geschikt. De verschillen betreffen de toedieningswijze en de dosering.

Behandeling

In de praktijk wordt volgens de geraadpleegde experts een patiënt met osteoporose en een fractuur vaak in eerste instantie met een bisfosfonaat behandeld ter preventie van toekomstige fracturen. Indien een bisfosfonaat niet goed verdragen wordt komt een SERM in aanmerking. Het hangt dus met name van de patiëntkenmerken af welk middel de voorkeur krijgt.

De eerste conclusie uit de expert meeting ten aanzien van de nieuwe middelen bij osteoporose is dat niet zozeer de grotere effectiviteit van belang is (de huidige middelen voldoen in dat opzicht al goed), maar vooral de verhoging van het gebruiksgemak en de vermindering van bijwerkingen. Deze laatste twee aspecten bepalen of de nieuwe middelen de bestaande middelen zullen vervangen.

De tweede conclusie is dat de studies, waaraan de gegevens omtrent een daling in de fractuurkans zijn ontleend, alleen informatie geven over de effecten op een termijn van 2 à 3 jaar. Het is onbekend wat de lange-termijneffecten zijn. Tevens betreft het bijna allemaal gegevens over de reductie van de kans op een wervelfractuur, terwijl uit een oogpunt van morbiditeit en mortaliteit de reductie van heupfracturen veel belangrijker is (al is er bij een wervelfractuur ook een licht toegenomen risico op mortaliteit). Wel laat de praktijk zien dat als de kans op een wervelfractuur vermindert, dan ook de kans op een heupfractuur afneemt, maar een kwantitatieve schatting hiervan is niet mogelijk.

De controverse tussen huisartsen en specialisten over preventie en behandeling van osteoporose is volgens de geraadpleegde experts kleiner geworden. In de meest recente huisartsen-standaard uit 1999 (Elders et al., 1999) wordt osteoporose erkend als probleem dat geadresseerd en behandeld moet worden. Zoals gesteld in *paragraaf 17.1.1* wordt een actieve benadering van groepen met risicofactoren voor osteoporose door de NHG echter niet geadviseerd. Met andere woorden: de huisartsen zijn terughoudend ten aanzien van case finding. Dit heeft grote gevolgen voor het aantal patiënten dat wordt behandeld. Een actieve opsporing zou een grote belasting voor de huisarts betekenen. Hier kan ook een rol zijn weggelegd voor de vrouwen zelf: bij vermoeden op (de kans op) osteoporose zou op eigen initiatief de huisarts hiervoor benaderd kunnen worden.

Indien er meer preventie, gericht op het verbeteren van de botmineraaldichtheid zou gaan plaatsvinden, kan een deel van zowel heup-, als pols- en wervelfracturen worden voorkomen. Reichgelt et al. (1999) wijzen er op dat met de leeftijd toenemende co-morbiditeit tevens een belangrijke oorzaak is van (heup)fracturen, zoals evenwichtsstoornissen, verminderd gezichtsvermogen en afname van de mobiliteit, die de kans op een val verhogen. Tijdens de expert meeting werd daarnaast gewezen op de volgende maatregelen ter preventie van heupfracturen:

- gebruik van heupprotectoren: bijzonder effectief en goedkoop; met name van belang voor patiënten in verpleeghuizen; de ‘compliance’ is echter slecht;
- vermindering van de valneiging als gevolg van geneesmiddelengebruik (diuretica, slaapmiddelen, benzodiazepinen);
- versterking van de spieren door bewegingsprogramma’s (gebeurt thans veel te weinig).

De bijdrage van potentieel reactievermogen beïnvloedende geneesmiddelen aan accidentele vallen wordt geschat op 7-8% (gegevens over 1993); vanwege de hoge incidentie van accidentele vallen gaat het in dat jaar om meer dan 100.000 vallen die aan deze

geneesmiddelen kunnen worden toegeschreven, waarvan naar schatting 1.900 heupfracturen het gevolg zijn (Herings, 1994).

17.2.3 Gevolgen voor de gezondheidszorg

Extramurale farmaceutische zorg en huisartsenzorg

De toekomstige kosten van medicamenteuze behandeling van osteoporose worden bepaald door vier factoren: de mate waarin bestaande middelen worden vervangen door nieuwe middelen, de prijzen van de nieuwe middelen, het aantal te behandelen personen en de duur van de behandeling. In het algemeen zijn de prijzen van nieuwe middelen hoger dan van bestaande vergelijkbare middelen. Voorts kan worden verwacht dat de duur van behandeling toeneemt als het gebruiksgemak toeneemt en de bijwerkingen afnemen. Of het aantal medicamenteus behandelde personen toeneemt is moeilijk te zeggen gezien de terughoudendheid van de huisartsen. Daar staat tegenover dat het onderkennen van osteoporose als een belangrijke risicofactor voor fracturen is toegenomen. De som van deze effecten leidt mogelijk tot een toename van de kosten van extramurale farmaceutische hulp. Een orde van grootte is niet aan te geven.

In principe kan de huisarts de hele preventie en behandeling zelf uitvoeren (1 keer per jaar controle), zolang secundaire oorzaken kunnen worden uitgesloten. Als er onderliggende ziekten zijn, kan behandeling door een specialist zijn aangewezen. Zoals gesteld zou case finding op ruime schaal een grote belasting voor de huisarts betekenen.

Daarnaast zijn er de kosten die gepaard gaan met de monitoring van de behandeling. De botmineraaldichtheidsmetingen zijn duur, maar deze meting behoeft lang niet bij iedereen te worden uitgevoerd. Bij oudere mensen met een fractuur is het bijvoorbeeld niet noodzakelijk. Er dient zuinig en rationeel met de monitoring te worden omgegaan. Voor de specialisten ligt dit anders omdat zij vaak juist de speciale gevallen zien, aldus de geraadpleegde deskundigen.

Ziekenhuiszorg en verpleeghuiszorg

Wervelfracturen zijn zelden aanleiding tot ziekenhuisopname, daarentegen leidt iedere heupfractuur tot een opname. Voor het volume en de kosten van ziekenhuiszorg is derhalve met name de ontwikkeling in het aantal heupfracturen van belang. Zoals hierboven aangegeven is het (gestandaardiseerde) aantal opnamen voor heupfracturen de laatste jaren gestegen. Op korte termijn valt geen besparing te verwachten op de kosten van ziekenhuiszorg voor osteoporotische fracturen als gevolg van een toename in de medicamenteuze preventie van osteoporose. Er zijn geen aanwijzingen dat medicamenteuze preventie op korte termijn een hoge vlucht zal nemen. Mocht de preventie van osteoporose naar de eerste lijn verschuiven, dan zal er veel ruimte vrijvallen op de polikliniek en komen alleen de gecompliceerde gevallen bij de specialist. Dit zal sterk afhangen van de opstelling van de huisartsen, zo werd gesteld tijdens de expertmeeting.

Besparingen op korte termijn zijn vooral mogelijk wanneer de duur van het verblijf in het ziekenhuis kan worden verkort door een betere doorstroming naar geschiktere en

goedkopere zorgvoorzieningen, zoals het verpleeghuis. Dit is in het algemeen problematisch gezien de beperkte capaciteit van verpleeghuizen en de wachtlijsten daarvoor. Gegevens over 1993 laten een gemiddelde verblijfsduur in het ziekenhuis na een heupfractuur zien van 24,9 dagen voor mannen en 27,1 dagen voor vrouwen. Patiënten die na ontslag uit het ziekenhuis naar een verpleeghuis gingen (26%), bleven gemiddeld 7,9 dagen langer in het ziekenhuis dan patiënten van gelijke leeftijd en geslacht die na ontslag naar de eigen woning terugkeerden (60%). De rest ging naar een verzorgingshuis (7%) of overleed in het ziekenhuis (eveneens 7%; De Laet et al., 1996).

De conclusie voor de gezondheidszorg is dat de kosten van extramurale farmaceutische hulp voor de preventie van osteoporose geen hoge vlucht zullen nemen gezien de terughoudendheid ten aanzien van medicamenteuze preventie van osteoporose. De kosten van medicamenteuze behandeling van osteoporose zouden wel kunnen toenemen. Weliswaar zullen de huisartsen niet actief aan case finding gaan doen, maar de alertheid bij het publiek voor osteoporose zal toenemen en door het grotere gebruiksgemak en de vermindering van bijwerkingen van de nieuwe middelen zal de therapietrouw toenemen. Mogelijkheden tot besparingen in de zorg voor osteoporotische fracturen liggen vooral bij niet-medicamenteuze interventies (beïnvloeding van leefstijlfactoren, vermindering van de valkans, bevordering gebruik van heupprotectoren) en vergroting van het aantal verpleeghuisplaatsen.

Literatuur

Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997; 337: 382-387.

Adami S, Bufalino L. Ipriflavone prevents radial bone loss in post-menopausal women with low bone mass over 2 years. Osteoporos Int 1997; 7: 119-125.

Agnusdei D, Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long-term safety. Calc Tis Int 1997; 61 Suppl: S23-S27.

Bartlett SF. Osteoporosis: new medicines and market potential. Scrip reports. Z.p.: PJB Publications, 1998.

Burger H, Laet CEDH de, Pols HAP. Osteoporose. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 577-584.

CFH (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen). Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen: CVZ, 2000.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-1642.

Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women. BMJ 1994; 308: 1081-1082.

Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med 2000; 109: 267-276.

Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999; 42: 2309-2318.

Compston JE. The therapeutic use of bisphosphonates. BMJ 1994; 309: 711-715.

Cummings SR, Bauer DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? JAMA 2000; 283: 3255-3257.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-2082.

Duursma SA, Raymakers JA. Fluoride: een goede keus bij osteoporose. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1915-1919.

Elders P, Keimpema JC van, Petri H, Matser A, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts Wet 1999; 42: 115-128.

Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157: 2617-2624.

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637-645.

Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. Am J Clin Nutr 1999; 69: 74-79.

Gezondheidsraad: Commissie Osteoporose. Preventie van aan osteoporose gerelateerde fracturen. Rijswijk, Gezondheidsraad, 1998.

Graafmans, WC. Risk factors for fractures in the elderly. Academisch Proefschrift. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1997.

Gunning-Schepers LJ, Jansen J (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. IV Effecten van preventie. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Hallworth RB. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. PWSCED 1998; 20: 198-205.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344-1352.

Herings RMC. Geneesmiddelen als determinant van ongevallen. Utrecht: Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie, 1994.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.

Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, et al. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoeiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. Endocrinology 1999; 140: 1893-1900.

Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, Murakami M, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women: a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. Maturits 1999; 31: 161-164.

Kanis, JA. Textbook of osteoporosis. Oxford: Blackwell Science, 1996.

Kung Sutherland M, Chao Q, Desai S, Doubleday M, et al. SERMs with selectivity for ER-α and ER-β as potential therapies for pathological conditions including osteoporosis and cancer. ASBMR 21st Annual Meeting 1999: F356 (Abstract).

Laet CEDH de, Hout BA van, Hofman A, Pols HAP. Kosten wegens osteoporotische fracturen in Nederland; mogelijkheden voor kostenbeheersing. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 1684-1688.

Lems WF, Jacobs JWG, Netelenbos JC, Dijkmans BAC, Bijlsma JWJ. Medicamenteuze preventie van osteoporose bij gebruik van corticosteroïden. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1904-1908.

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124: 400-406.

Lips P. Fluoride bij osteoporose: nog steeds experimenteel en controversieel. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1913-1915.

Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992; 117: 1-9.

Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Manolagas SC, Weinstein RS, Bellido T, Bodenner DL, et al. Activators of non-genomic estrogen-like signalling (ANGELs): a novel class of small molecules with bone anabolic properties. ASBMR 21st Annual Meeting, 1999: 1191 (Abstract).

Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures. JAMA 2000; 283: 3205-3210.

Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med 1997; 103: 468-476.

Mosca M, Chiusaroli R, Bizzarri C, Allegretti M, et al. DF1601A, a new tartronate derivative orally active in osteopenia models in mice. ASBMR 21st Annual Meeting, 1999: 1192 (Abstract).

Netelenbos JC, Lips P. Botdichtheidsmeting en de preventie van fracturen: wie komen hiervoor in aanmerking? Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 1061-1064.

Pols HAP. Fluoride bij osteoporose: geen goede keus. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1902-1903.

Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999; 9: 461-468.

Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, et al. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. Calc Tis Int 1992; 51: 340-343.

Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91.

Reichgeld B, Bonneux L, Bosch JMH van den, Barendregt JJ, Pols HAP. Veroudering als oorzaak van fracturen; een theoretisch model. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 1312-1317.

Roux C, Oreinte P, Laan R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1128-1133.

Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. for the glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1998; 339: 292-299.

Staa TP van, Abenheim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. Br J Rheumatol 1998; 37: 87-94.

Staa TP van, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000; 15: 993-1000.

Stein B, Chao Q, Desai S, Doubleday M, et al. Novel third generation SERMs for treatment of osteoporosis and cancer. ASBMR 21st Annual Meeting 1999: F355 (Abstract).

Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA 2000; 283: 3211-3216.

WHO (World Health Organization) Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994.

18 FARMACEUTISCHE ZORG IN DE TOEKOMST: TWEE SCENARIO'S

H.G.M. Leufkens

Samenvatting

Er is nauwelijks een dossier in de gezondheidszorg te bedenken waar zoveel krachten bij elkaar komen als rondom geneesmiddelen, meer eigentijds ook wel farmaceutische zorg genoemd. In de toekomst van deze sector kijken is een bijzondere denkoefening. Het is een combinatie van rationaliteit, het wegen van trends ('driving forces') en het inschatten van de bandbreedte waaronder verschillende scenario's de werkelijkheid van morgen kunnen zijn. In scenario-analyse staat het denkproces centraal. De gebruikers van de scenario's dienen tot een dergelijk proces te worden aangezet waarmee zij zich inhoudelijk, operationeel en mentaal adequaat kunnen voorbereiden op de toekomst. Het is belangrijk dat in dit denkproces buiten de bekende 'mental maps' wordt getreden. In dit hoofdstuk worden twee scenario's voor de farmaceutische zorg geschetst, waarvan het frame oorspronkelijk afkomstig is van scenario's die in 1997 zijn opgesteld ten behoeve van het Ministerie van VWS.

Er is doorgedacht op ontwikkelingen inzake de maatschappelijke positie van de burger (zelfstandig versus afhankelijk) en de mate waarin de samenleving een zekere ordening kent (cohesie versus fragmentatie). Dit levert bouwstenen voor de twee scenario's: 'Poldermodel Revisited' (maatschappelijke cohesie en afhankelijke burgers) en 'Nederland Ondernemersland' (maatschappelijke fragmentatie en zelfstandige burgers). Deze twee scenario's contrasteren sterk in termen van de 'cultuur' en de inrichting van de farmaceutische zorg, doch worden beide plausibel geacht voor de Nederlandse situatie. De scenario's betekenen ook verschillen voor de rol van de farmacotherapie bij verschillende ziektebeelden. Dit is voor de aandoeningen diabetes mellitus, reumatoïde artritis en coronaire hartziekten als voorbeelden uitgewerkt. Hierbij zijn de per ziektebeeld variërende parameters 'continuïteit en samenhang zorg', 'inzet/mogelijkheden high tech farmacotherapie', 'invloed van de patiënt (patient demand)' en 'aanrekeningsgehalte gedrag/lifestyle' belangrijke factoren die voor contrast zorgen tussen de verschillende scenario's. De scenario's worden gepresenteerd als korte schetsen, als vignetten van een denkbare toekomst. Ze beogen een denkraam te zijn voor toekomstige beleidskeuzes.

18.1 Inleiding

In de introductie bij *deel A* dit rapport is het conceptuele model voor de Volksgezondheid Toekomst Verkenningen (VTV) aan bod geweest met daarbij aandacht voor de belangrijke (autonome) ontwikkelingen die relevant zijn voor gezondheidstoestand, gezondheidsbeleid en zorggebruik: demografische en macro-economische ontwikkelingen, sociaal-culturele context en medische technologie. Vraag- (patiënten, overheden, zorginstellingen, verzekeraars) en aanbodzijde (industrie, groothandel, apotheekhoudenden) onderhouden inzake geneesmiddelen een boeiende, maar complexe, relatie. Voor het inschatten van de toekomst van de farmaceutische zorg is deze relatie echter zeer relevant. Ten aanzien van geneesmiddelen bestaat de natuurlijke neiging om de aanbodzijde, en dan vooral de technologische ontwikkelingen op het gebied van nieuwe farmaca, als startpunt van toekomstverkenning te hanteren. Anders geformuleerd, de stand der wetenschap en wat daaruit naar de toekomst toe 'voorspeld' kan worden inzake concrete toepassingen en consequenties voor de farmacotherapie in de toekomst - met daar-

aan gekoppeld de vaak ingrijpende gevolgen voor de gezondheidstoestand en het zorggebruik - vormen veelal het kader van de denkoefening. Zo ook in dit rapport.

De inventarisatie van het huidige geneesmiddelenaanbod voor de therapie van een groot aantal belangrijke ziekten en de toekomstverwachtingen voor het geneesmiddelenaanbod voor deze ziekten, zijn de basis van deze analyse. Een bewuste en verantwoorde keuze vanuit de opdracht die ten grondslag ligt aan het VTV-project: ondersteuning van keuzes door beleidsmakers aan de vraagzijde, in eerste instantie de opdrachtgever, het Ministerie van VWS. Dit is een interessante, en ietwat paradoxale, positie. Immers, nu de internationaal opererende farmaceutische industrie in haar geschiedenis waarschijnlijk nog nooit zo markt (vraag!) georiënteerd is geweest, zien overheden en andere vraagpartijen (verzekeraars, zorginstellingen) zich staan voor de opdracht hoe ze het aanbod aan nieuwe therapeutische mogelijkheden in goede banen kunnen leiden in termen van kwaliteit, toegankelijkheid en beheersing van de kosten. Voorwaar, geen eenvoudige opgave. Er heerst - en Nederland is daar niet uniek in - sinds decennia een cultuur van het benadrukken van elkaars tegengestelde belangen. Dat is een keuze.

In dit hoofdstuk willen wij tegen de achtergrond van de aanbodanalyse uit *deel A* van dit rapport de vraag beantwoorden wat de bandbreedte van de vraagzijde in termen van twee plausibele scenario's zou kunnen zijn - die we hier farmaceutische zorg noemen - waarin het geneesmiddelenaanbod van de toekomst terecht zou kunnen komen. Uiteraard is dit een dynamisch proces van wisselwerking en beïnvloeding waarbij de kunstmatige indeling van aanbod- en vraagzijde niet altijd opgaat. Als denkraam voor deze scenario-analyse is de indeling echter goed bruikbaar. De scenario's worden gepresenteerd als korte schetsen, als vignetten van een denkbare toekomst.

18.2 Farmaceutische zorg in een spannend krachtenveld

Er is nauwelijks een dossier in de gezondheidszorg te bedenken waar zoveel krachten bij elkaar komen als rondom geneesmiddelen, meer eigentijds ook wel farmaceutische zorg genoemd. Geneesmiddelen worden ontwikkeld en op de markt gebracht door internationaal opererende industrieën, worden in Europa beoordeeld door een Europees systeem van registratie en bewaking, komen vervolgens in een nationaal georganiseerd vergoedingensysteem, en belanden via een complexe keten van sturing door en beslissingen van artsen, apotheekhoudenden, en steeds meer ook door verzekeraars, uiteindelijk bij de patiënt (Buurma et al., 1999). De patiënt wordt beschouwd als een steeds belangrijker wordende speler ten aanzien van het sturen van de inhoud en vormgeving van de farmaceutische zorg. Aanbodsturing door de centrale overheid dient plaats te maken voor 'gereguleerde marktwerking'. In dit kader wordt daaronder verstaan de versterking van de prijsafweging in het marktproces van vraag en aanbod van geneesmiddelen met inbegrip van het niveau van de eindgebruiker, de patiënt. De prijsafweging van producten en diensten speelt traditioneel een grote rol in het functioneren van de verticale farma-bedrijfskolom, maar werkt niet of onvoldoende door op het niveau van de gebruiker, omdat hij/zij door gebrek aan product- en marktkennis geen geïnformeer-

de keuzes kan maken, en de rekening meestal door de verzekeraar wordt betaald. Bovendien heeft het geneesmiddel een hoge maatschappelijke waarde, omdat herstel of verbetering van de gezondheid wordt beloofd (Samsom, 2000).

De zorgverzekeraars worden in deze ontwikkeling gezien als de beoogde regisseurs, een boodschap die doorklinkt in verscheidene rapporten die de laatste jaren over de farma-sector zijn verschenen: het rapport Interdepartementale Stuurgroep farmaceutische zorg op lange termijn (Commissie-Koopmans) in 1998, het rapport van de Begeleidingscommissie Uitvoering Geneesmiddelenbeleid (Commissie de Vries) in 1999, het rapport Geneesmiddel Verzekerd door de Boston Consulting Group in opdracht van Zorgverzekeraars Nederland (Archimedes-project) in 1999 en het rapport van de interdepartementale MDW-werkgroep Geneesmiddelen in 1999.

Op hoofdlijnen klonk er een opvallende eensluidendheid in analyse en oplossingsrichting door in al deze rapporten:

- de kosten van de geneesmiddelenvoorziening zijn in Nederland internationaal beschouwd weliswaar laag, maar een stijging van de collectief gefinancierde farmaceutische hulp van 9-12% per jaar vindt politiek gezien in de toekomst geen draagvlak meer;
- de overheid blijkt niet in staat te zijn om voldoende effectief in te grijpen; de beschikbare beleidsinstrumenten (Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS), Prijzenwet, etc.) zijn uitgeput of werken niet meer;
- marktwerking in de farma-sector, met de zorgverzekeraars als centrale speler, moet leiden tot een betere zorg en dienstverlening, tegen lagere prijzen.

In deze rapporten is slechts beperkt ingegaan op de impact op de kosten van de grotere rol van biotechnologische producten, genomics en andere 'high tech'-ontwikkelingen in de farmacie, noch werd ingegaan op de mogelijke gevolgen van de introductie van nieuwe betere geneesmiddelen voor morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven. De mate waarin volume en kosten van geneesmiddelen variëren in de tijd, ligt veel genuanceerder dan wat macrocijfers doorgaans weergeven. Bepaalde kostenstijgingen in de farmacie zijn te verklaren uit veranderende inzichten in de farmacotherapie of verschuivingen in de markt (Van den Berg Jeths et al., 1999, Herings et al., 2000).

In dit rapport worden voor een aantal belangrijke farmacotherapeutische klassen de meeste recente ontwikkelingen geanalyseerd en wordt een inschatting gemaakt van de wijze waarop de behandeling met farmaca zich in de toekomst zou kunnen ontwikkelen. Deze analyses zijn voornamelijk inhoudelijk en medisch-wetenschappelijk van aard. Hoe deze nieuwe kennis en inzichten zullen diffunderen in de medische praktijk en zullen worden toegepast in de farmacotherapie, is sterk afhankelijk van de maatschappelijk context: de wijze waarop de verschillende spelers (industrie, artsen, verzekeraars, farma-kolom, overheden, patiënt) met het farma-dossier zullen omgaan, wat de financiële ruimte is, wat de mate en vormgeving van wetgeving en regulering is, etc. Bij dit laatste zijn het internationale karakter van de aanbodzijde (industrie, wetenschap), wetgeving in de Europese Unie (registratie, mededinging, solidariteit), informatievoorziening (internet), etc. sterk bepalend voor de bandbreedte waarbinnen we de farmaceutische zorg in ons land zelf kunnen (blijven) inrichten.

In dit hoofdstuk worden twee scenario's uitgewerkt waarvan het frame oorspronkelijk afkomstig is van scenario's die in 1997 zijn opgesteld ten behoeve van het Ministerie

van VWS. Tegen de achtergrond van twee dimensies (cohesie—-fragmentatie in de samenleving en afhankelijke—-zelfstandige burgers) is een viertal scenario's ontwikkeld, waarin een groot aantal maatschappelijke kenmerken van Nederland over 15 jaar zijn samengevat. Ten behoeve van de analyses in dit hoofdstuk is een keuze gemaakt voor twee van de vier scenario's, te weten:

- Poldermodel Revisited: maatschappelijke cohesie en afhankelijke burgers;
- Nederland Ondernemersland: maatschappelijke fragmentatie en zelfstandige burgers.

De keuze voor deze twee is gebaseerd op een inschatting van de mate van plausibiliteit voor de Nederlandse situatie. De andere twee scenario's - maatschappelijke fragmentatie en afhankelijke burgers (te negatief), en maatschappelijke cohesie en zelfstandige burgers (te mooi om waar te zijn) - werden wel als 'think the unthinkable'-oefeningen waardevol bevonden, maar minder bruikbaar voor de doelstellingen van dit project. Alvorens de twee uitgekozen scenario's worden uitgewerkt, zal een analyse worden gepresenteerd van een aantal bepalende ontwikkelingen en factoren ('driving forces') die voor de toekomst van de farmaceutische zorg relevant zijn.

18.3 'Driving forces'

Sinds de tweede helft van de jaren negentig is een stroom aan rapporten verschenen, waarin de structuur en het functioneren van de geneesmiddelenvoorziening worden geanalyseerd. Hoe de farmaceutische zorg in de toekomst er gaat uitzien is een vraagstuk met vele inhoudelijke, financiële en politieke kanten. Hierbij zijn de toegenomen kosten voor farmaceutische hulp, de herdefinitie van de rol van de apotheker en de positie van de betaler/verzekeraar belangrijke elementen van debat en bezinning. Het landschap waarin in Nederland de laatste decennia met het farma-dossier is omgegaan laat zich schetsen in een aantal vignetten:

- In het Regeerakkoord van 1998 is een aantal afspraken gemaakt om de sterke kostentoename in de geneesmiddelensector (stijging van 9-12% per jaar) in te dammen. De drie betrokken ministeries hanteren echter verschillende prioriteiten. Het voor de directe farmaceutische zorg verantwoordelijke ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) schippert tussen Economische Zaken (EZ) (industriebeleid, innovatie) en Financiën (EMU-criteria, budgetdiscipline). Er bestaat dominantie van het solidariteitsbeginsel, waarbij het uitgangspunt is gelijke toegang voor iedereen tot een pakket waarbinnen in principe alles vergoed wordt; liever een beperkt pakket voor iedereen dan pakketdifferentiatie of een eigen bijdrage.
- Door de overheid wordt zwaar ingezet op het bevorderen van draagvlak voor het beleid onder beroepsbeoefenaren (arts, apotheker) door middel flankerend kwaliteitsbeleid (stimulering Farmaco Therapeutisch (Transmuraal) Overleg - FT(T)O - en Proeftuinen Farmaceutische zorg, project Farmaceutische Deskundigheid, meerjarenafspraken met de KNMP, ontwikkeling electronisch voorschrijven (EVS) samen met de Landelijke Huisartsen Vereniging). Er bestaat een grote terughoudendheid om de autonomie van de voorschrijvend arts in te perken.

- Er is een duidelijk streven naar meer marktwerking. Monopolieposities van aanbieders (groothandel/apotheekhoudenden) van geneesmiddelen komen onder druk te staan. Het IWG-rapport uit 1997 gaf een aantal voorstellen, waaronder de aanpassing van artikel 13 van de Wet op de geneesmiddelenvoorziening (zowel ziekenhuis als apotheek) en het stimuleren van initiatieven van postorder en internet. De functies van industrie, groothandel en apotheekhoudenden komen steeds dichter bij elkaar te liggen. Bijvoorbeeld een groothandel die een bedrijf voor generieke geneesmiddelen bezit (achterwaartse integratie) of die invloed heeft op apotheken door ketenformules (voorwaartse integratie), zijn aan de orde van de dag. Zorgverzekeraars worden geacht de centrale regisseurs te worden van deze gereguleerde marktwerking.
- De relatie tussen de overheid en de farma-industrie verloopt moeizaam. Veel van de technisch-inhoudelijke advisering inzake opname in pakket, vergoedingsstatus, etc. is door de overheid overgedragen aan het College voor zorgverzekeringen (CVZ), maar adviezen hoeven niet te worden opgevolgd wanneer de Minister overwegende bezwaren heeft. Gesteggel over de omvang en vormgeving van reclame en geneesmiddelenpromotie typeren deze relatie. De overheid wordt ervaren als onberekenbaar, als een partij die een ad hoc beleid voert. De farmaceutische industrie bevindt zich in een ingrijpend proces van internationalisering, globalisering en concentratie met consequenties voor prijsbeleid, registratie, etc.
- Maatschappelijke beeldvorming speelt een belangrijke rol in de farma-sector. De mediagevoeligheid is groot. Het imago van de farmaceutische industrie is zwak. De sector heeft de schijn tegen (hoog 'Wall Street'-gehalte, commercie, bonussen en kortingen). De samenleving ervaart een groot gebrek aan transparantie. De consument is veeleisend en loyaliteiten naar bijvoorbeeld eigen huisarts zijn niet meer vanzelfsprekend. Partijen zijn op zoek naar nieuwe verbanden en ordening.

18.4 Twee scenario's voor de farmaceutische zorg in de toekomst

In *paragraaf 18.2* is al gewezen op de aanpak om twee van de vier scenario's (het 'Poldermodel revisited'-scenario en het 'Nederland ondernemersland'-scenario) verder uit te werken voor de vraag: er vanuit gaand dat beide scenario's plausibel zijn voor de Nederlandse samenleving over 10-15 jaar, hoe zal dan de farmaceutische zorg er in elk van deze twee scenario's uitzien? De contrasten van de scenario's lopen langs de dimensies ('scenario-drivers'):

- een samenleving met een hoge mate van cohesie versus een gefragmenteerde samenleving;
- afhankelijke versus zelfstandige burgers.

Zoals al eerder in dit hoofdstuk is aangegeven heeft het formele geneesmiddelenbeleid in Nederland altijd een zekere neiging tot soberheid en terughoudendheid gekend (terugkomend in het 'Poldermodel revisited'-scenario). Dit scenario is historisch gezien uitermate plausibel. Toen in het begin van de jaren 90 de scenario-studie onder auspiciën van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG) als één van de vier scena-

Tabel 18.1: Uitwerking van de twee scenario's voor de zorgsector als geheel in trefwoorden.

Belangrijke algemene aspecten voor vormgeving zorg	'Poldermodel revisited'	'Nederland ondernemersland'
Individualisering	Individu weinig echt zichtbaar; collectieve verantwoordelijkheid/ bindweefsel belangrijk	Individu speelt centrale rol; 'tweedeling' in de zorg geen taboe meer; toegankelijkheid zorgvoor-zieningen variabel
Basiszorg	Huisarts 'natuurlijke' bewaker en regisseur van gereguleerde poldermodel; intensieve 'omarming' door flankerend overheidsbeleid	Rol huisarts als poortwachter van de zorg is uitgespeeld; grote vrijheid bij patiënten om zelf aanbod aan specialisten/ziekenhuizen aan te spreken
Aanbodzijde in de zorg	Sterk gereguleerd; centrale ordening; primair nationale oriëntatie	Veel aanbieders; concurrentie op prijs/kwaliteit; sterk geïnternationaliseerd
Verzekeringsstelsel	Basisstelsel met breed pakket waarin voor de farmacie in principe alles wat 'evidence based' wordt bevonden; alleen uitzonderlijke therapieën apart bij te verzekeren	Basisstelsel met smal pakket met uitsluitend absoluut noodzakelijke zorg; grote variatie en concurrentie in mogelijkheden om te kiezen voor bij te verzekeren/zelf bij te betalen
Kwaliteitsbeleid	Via landelijke (NHG) standaarden, protocollering en certificering; ontwikkeling van FT(T)O als lokaal coördinatiepunt	Marktpartijen hebben grote vrijheid om prestatieverplichtingen uit te onderhandelen /in contracten vast te leggen
'Evidence based medicine' (EBM)	Sterk ontwikkeld; geaccepteerd sturingsmechanisme in geneesmiddelenbeleid en toelating tot vergoedingenpakket	Het pragmatisme overheerst; EBM als wetenschappelijke legitimatie van marketing-strategieën
Genomics	Van beperkte impact; veel van de beloftes van rond de eeuwwisseling zijn niet uit gekomen	Grote rol voor patiënten die genetica laten meespelen in o.a. farmacotherapie ('consumer genomics')
Technologie-cultuur	Terughoudend; niet alles wat kan hoeft; techno-positivisme van rond de eeuwwisseling voorbij; keuze voor degelijkheid	Variabel; binnen grote keuze vrijheid/concurrentie is er vraag naar zowel high tech als alternatieven ('lifestyle', 'health food', etc.)

rio's het 'Soberheid in weelde-scenario' presenteerde, reageerden veldpartijen met een duidelijk gevoel van (h)erkenning (STG, 1993). Immers dit scenario werd congruent gezien met het actuele overheidsbeleid. De cultuur van ingetogenheid heeft altijd goed gepast bij de Nederlandse verhoudingen.

Echter, er zijn verschuivingen gaande die deze situatie ingrijpend kunnen gaan veranderen: (1) een sterkere roep om nieuwe en betere farmaca met name door patiënten met chronische aandoeningen (reuma, diabetes, cardiovasculaire ziekten), (2) een grotere internationale openheid en migratie waardoor de traditionele Nederlandse farma-cul-

Tabel 18.2: Uitwerking van de twee scenario's voor de farmaceutische zorg in trefwoorden.

Belangrijke aspecten voor vormgeving farmaceutische zorg	'Poldermodel revisited'	'Nederland ondernemersland'
Focus farmacotherapiebeleid	Beheersing groei kosten en omvang pakket; toegankelijkheid voor iedereen staat voorop; grote plaats generieke substitutie	Innovatie verdient ruim baan en steun; individuele beslissingen en verantwoordelijkheden; sterk high tech/biotech georiënteerd
Farmaceutische deskundigheid en geneesmiddeleninformatie	Sterke nadruk op gecontroleerde en wetenschappelijk bewezen informatie; alleen goedgekeurde indicaties mogen gecommuniceerd worden aan artsen, apothekers en patiënten	Grote vrijheid voor aanbieders geneesmiddeleninfo en promotie; de markt bepaalt kwaliteit; off-label gebruik farmaca; sterk innovatie-vehicle; geen belemmeringen internet
Patiënt/consument	Hecht aan gelijke toegankelijkheid tot geneesmiddelen; is partner in de zorg; kiest liever voor gedegen dan voor snelle beschikbaarheid	Sterke categorale organisaties met veel marktmacht (zelf inkopen, contracteren aanbieders); solidariteit staat onder druk
Voorschrijver	Voorschrijvers zijn gehouden aan protocollen en standaarden; autonomie is ingekaderd	Grote vrijheid om therapeutische keuzes te maken; als doelgroep voor de farma-industrie nog belangrijker dan in het verleden
Apotheker	Heeft sterke positie als farmaco-therapeutisch adviseur van (schaarse) huisarts; aansturing via FT(T)O en protocollaire farmacotherapie	Meestal in loondienst; verticaal geïntegreerd groothandel/-apotheek-bedrijf; rol als adviseur; arts marginaal; geen FT(T)O taken meer
Distributie receptgenees-middelen	Blijft in hoofdzaak bij de wijk-apotheek; hier en daar poliklinische apotheken; @drug.com aflevering zeldzaam	Aanzienlijke variatie in aanbod/ retailing en logistieke kanalen; 40% van de geneesmiddelendistributie via @drug.com varianten
Verzekeraars	Hebben de slag om de regiefunctie voor farma verloren; weer terug naar het administratiekantoor; weer een roep naar een sterke overheid	Sterke marktpartij; is spil in het web; koopt farmaceutisch zorg in, ook internationaal; orkestreert voor/ achterwaardse integratie in farma-kolom
Innoverende industrie	Ervaart veel hindernissen om nieuwe farmaca te introduceren; een deel raakt 'uitgekeken' op Nederland en acht klimaat belemmerend	Vooral aanbieders van producten met sterke 'patient demand' hebben krachtige marktpositie; Nederland als voorloper in Europa

tuur aan het veranderen is, en (3) een groeiend maatschappelijk besef dat burgers die bereid zijn meer te betalen voor farmaceutische zorg hier niet meer van weerhouden kunnen worden in een klimaat waarin meer markt in de zorg sterk wordt uitgedragen. In *tabel 18.1* zijn de twee scenario's in trefwoorden uitgewerkt voor de zorgsector als geheel, terwijl *tabel 18.2* de uitwerking bevat voor de farmaceutische zorg.

18.4.1 Schets van het 'Poldermodel revisited'-scenario

Bij de aanbieding van de Rijksbegroting in september 2000 wordt er al enig gewag van gemaakt: het gaat weliswaar economisch nog heel goed in Nederland, maar het heeft er alle schijn van dat het hoogtepunt van de economische hausse bereikt is. Er beginnen barsten te komen in de 'economische meevaller'-cultuur. De onzekerheid over de olieprijzen, de Amerikaanse economie en de positie van de Euro kondigen een periode aan van pas op de plaats. De afkeuring van de Euro door de Denen krijgt een sterke echo bij cultuurpessimisten en Europa-critici. Binnen Europa zijn er verdeelde reacties van hoe nu verder, maar er is toch een overduidelijke trend waarneembaar in de richting van een zekere soevereiniteit in eigen (nationale) kring. Dat geldt zeker voor sectoren zoals sociale zekerheid, onderwijs en gezondheidszorg die klassiek tot het laatst werden weerhouden om al te enthousiast marktwerking te omarmen.

Paars II was het kabinet dat 'gereguleerde marktwerking' als uitgangspunt voor vele maatschappelijke sectoren had geproclameerd. De daarop volgende kabinetten vonden het steeds moeilijker om dit voor de Nederlandse verhoudingen toch intern paradoxale model goed neer te zetten. De successen van gereguleerde marktwerking zijn dan ook heel wisselend. De energiesector doet het klaarblijkelijk goed, terwijl de privatisering van het openbaar vervoer op een grote mislukking dreigt uit te lopen. De prestatie-overeenkomsten tussen de overheid en de Nederlandse Spoorwegen blijken niet te kunnen worden gerealiseerd en ook in andere delen van het openbaar vervoer lopen burgers aan tegen het fenomeen dat wanneer een bepaalde voorziening niet rendabel te maken is, deze ook geen lang leven beschoren is. In de geneesmiddelensector bestaat daar sinds jaar en dag al de term 'orphan drugs' voor. In de Randstad lijkt het nog mee te vallen, maar daarbuiten worden steeds meer voorzieningen afgestoten als 'wees-dienstregelingen'.

Ook in de zorgsector komt uit wat velen al vanaf het begin vonden: marktwerking in de zorg kan niet. De aanbodzijde loopt tegen te veel belemmeringen aan om zich echt als marktpartij te kunnen gedragen en aan de vraagzijde groeit de onrust omdat kwaliteit en toegankelijkheid steeds meer onder druk komen te staan. De Rijksoverheid ziet tenslotte dat de principes van solidariteit en kostenbeheersing nauwelijks zijn af te dwingen van partijen die zich als marktpartijen dienen te gedragen. Het tij keert.

Het model van gereguleerde marktwerking aardt niet in het Nederlandse landschap en de bal komt weer terug bij de Rijksoverheid die niet veel meer kan doen dan teruggrijpen op variaties van oude centralistische thema's. Een herziening van het GVS-systeem leidt uiteindelijk tot een smal pakket met overwegend oudere, goedkope, reeds bewezen producten, met echter weinig vernieuwing of innovatieve oriëntatie. Voor de innovatieve industrie betekent dit scenario een zekere stilstand. Het scenario ademt de sfeer uit van aandacht voor de menselijke maat, kwaliteit van leven en 'care'. In de praktijk betekent dit een zekere sobere instelling daar waar het om nieuwe geneesmiddelen gaat. Generiek voorschrijven is standaard en toegevoegde waarde van nieuwe introducties wordt kritisch bekeken.

Een hoge Duitse oorkonde voor NHG-standaarden in september 2000 krijgt een sterke maatschappelijke echo. Richtlijnen, protocollen en 'evidence based' sturing resulteren in de ultieme omarming van een behoudend en streng geneesmiddelenbeleid. De 'goede' huisarts is sober en zuinig. Lokale en regionale afspraken zijn de basis voor

therapiebeleid. Er wordt een intensief transmuraal formulariumbeleid gevoerd, waarmee de variatie in voorschrijfgedrag beperkt blijft. Partijen hebben een stevig transmuraal beleid ingezet om de farmacotherapeutische continuïteit voor de individuele patiënt te bewerkstelligen op het grensvlak van behandeling buiten/binnen het ziekenhuis. De experimenten uit de jaren 90 met opname/ontslagbalies zijn verder geïnstitutionaliseerd. De positie van de farmaceutische groothandel is in dit scenario marginaal en beperkt zich in hoofdzaak tot de direct logistieke functie.

Het 'Poldermodel revisited'-scenario is het scenario van terug naar de historisch sterk verankerde verbanden in de Nederlandse samenleving. De overheid brengt veldpartijen weer aan tafel in convenanten en een beroep op samenwerking en professionele verantwoordelijkheid. De sterke toename van het aantal chronisch zieken blijft drukken op de medicijnconsumptie, doch de introductie van dure nieuwe medicijnen stagneert. Aandoeningen met een sterk immunologische component (zoals reuma, kanker) worden in Nederland in tegenstelling tot in sommige buurlanden, nog steeds traditioneel behandeld. De flow van de introductie van 'biologicals' is sterk gereguleerd.

18.4.2 Schets van het 'Nederland ondernemersland'-scenario

De typisch Nederlandse gisting van zelfsturing door de aanbodzijde, handhaving van het gelijkheidsprincipe aan de vraagzijde, en een overdaad aan regelgeving inzake de financiering van de zorg, komt na de millenniumwisseling gaandeweg stil te liggen. De wachtlijstenproblematiek en het onvermogen (meer geld in de zorg pompen levert geen kwaliteitsverbetering meer op) wordt exemplarisch voor het failliet van deze kwetsbare driehoeksverhouding. De samenleving roept om meer voorzieningen, meer kwaliteit en directe toegang tot wat technologisch allemaal kan. Het farma-dossier golft mee met de stroom van maatschappelijke verontwaardiging over het onvermogen van de overheid zorg (en dus ook farmacotherapie) die in principe aanwezig is, toegankelijk te maken. 'We geven in Nederland meer aan snoep of frisdrank uit dan aan geneesmiddelen', zegt Secretaris-Generaal Mr. Bekker van VWS tijdens een bijeenkomst in het voorjaar van 2000 waar de rapporten van de Commissie De Vries en Zorgverzekeraars Nederland (rapport Boston Consulting Group) besproken worden. Zelfs het PvdA-kamerlid Oudkerk spreekt in de nota 'Toverballen met effect' (2000) over de grote zegeningen van de moderne medicijnen en laat zich kritisch uit over het 'gezeur' dat het allemaal best goedkoper en minder kan.

De (onbedoelde) neveneffecten van overheidsbeleid inzake de farma-sector leiden in de periode 2002-2005 tot een breed gedragen besef dat het roer nu echt om moet. Het meest typerend in deze periode is het complete failliet van de basiszorgverzekering met een volledig pakket voor geneesmiddelen. Er zou alles in moeten en via protocollering en standaarden zouden artsen bewogen worden om alleen maar 'evidence based' voor te schrijven. In de praktijk leidt dit tot een enorme en inconsistente bureaucratisering en verstarring. Farmaceutische industrieën die producten voeren die niet prominent in formularia en andere voorkeurslijsten voorkomen vechten deze situatie met succes aan bij de rechter en gaandeweg zijn de kostenstijgingen in de geneesmiddelensector opgelopen tot zo'n 12% per jaar. Er treedt een breuk op in de farma-markt.

Nederland is steeds een van de weinige landen geweest waar pakketdifferentiatie en eigen bijdrage-regelingen tot de taboes van de politieke arena behoren ('de Nederlander is gewend dat hij/zij alles vergoed krijgt'), maar dat verandert nu in rap tempo. De ervaringen met farmaca ter bestrijding van onvruchtbaarheid, 'lifestyle'-middelen als Viagra®, medicijnen bij incontinentieproblemen, etc. geven steun aan de opvatting dat patiënten veel meer bereid zijn om zelf financiële verantwoordelijkheid te dragen voor farmaceutische zorg dan tot voor kort was aangenomen. Aan verschuivingen van onderdelen van het geneesmiddelenpakket naar het derde compartiment is uiteindelijk niet meer te ontkomen. Verschillen in toegankelijkheid tot het pakket zijn een feit. Pragmatisme is een belangrijk kenmerk van dit scenario.

Er treedt een verschuiving op in de verantwoordelijkheid voor de kostenbeheersing farmaceutische zorg van centrale overheid naar zorgverzekeraars. Zorgverzekeraars spelen een sleutelrol in dit scenario. Zij bieden concurrerende paketten aan, kopen farmaceutische zorg in op een dynamische internationale markt met veel aanbieders en concurrentie. Het is een scenario waar ontschotting tussen de verschillende zorgsectoren eindelijk gerealiseerd gaat worden. Verzekeraars omarmen deze ontwikkeling en zetten duidelijk een beleid in van een geïntegreerde aanpak waarbij kosten-effectiviteit bepalend kan zijn om hogere uitgaven voor geneesmiddelen te accepteren (bijvoorbeeld betere inzet astma-medicatie) wanneer besparingen elders (voorkoming ziekenhuisopnamen voor exacerbaties bij astma- patiënten) in de zorg bereikt kunnen worden. Er is een groeiende tendens tot opheffing van de wettelijke belemmeringen voor meer concurrentie in de farma-kolom. Onder de regie-paraplu van verzekeraars ontwikkelt zich een innoverend klimaat, met nieuwe impulsen voor de farma-industrie en geneesmiddelenonderzoek. Het scenario kent een sterke technologie focus. 'High tech'-ontwikkelingen (oncologie, transplantatie) scoren goed.

De grote concurrentie tussen aanbieders van geneesmiddelen brengt echter de continuïteit van de farmacotherapie van chronische aandoeningen in gevaar. Jarenlang kende Nederland het systeem van patiënten die steeds dezelfde apotheek bezoeken. De intensieve marktwerking zet dit systeem overboord doordat patiënten regelmatig wisselen van verzekeraar en/of apotheek. Deze verschuiving betekent een duidelijke vermindering van de kwaliteit, waar vooral ouderen en chronisch zieken de dupe van worden. De ziekenhuisapotheker gaat een centrale positie innemen. Gaandeweg wordt duidelijk dat de toegenomen technologie (biotechnologie, gentherapie) en de groeiende complexiteit van farmacotherapeutische behandelprocedures, gespecialiseerde kennis en grote mate van professionaliteit vragen. De snelle technologische vernieuwing van de farmacotherapie heeft ertoe geleid dat de openbare apotheker zijn rol als farmacotherapeut niet heeft kunnen waarmaken. Verticale integratie in de kolom met verzekeraars en de groothandel als centrale spelers brengt met zich mee dat de zelfstandige apotheker verdwijnt. De openbare apotheek als farmacotherapeutisch kenniscentrum marginaliseert**.** Dit is het scenario van de technologische hoogstandjes, van de grilligheid van de markt, die leidt tot problemen in de continuïteit van chronische therapieën, maar ook van de farmaceutische zorg afgestemd op individuele patiënten die bereid zijn hiervoor te betalen.

18.5 De twee scenario's voor enkele afzonderlijke ziekten

Het eerste deel van dit rapport behandelt een groot aantal ziekten wat betreft de huidige mogelijkheden en toekomstverwachtingen op het gebied van de farmacotherapie. We hebben nu twee plausibele scenario's geschetst die contrasteren wat betreft de inrichting en vormgeving van de concrete farmaceutische zorg. Een belangrijke vraag is nu: wat betekenen de twee scenario's voor de farmacotherapie en wat zijn de consequenties voor beleid en gezondheidstoestand in de afzonderlijke ziektecategorieën? In *tabel 18.3* zijn voor deze vraagstelling eerst vier relevante parameters opgesomd met hun contrasterende betekenis in de twee scenario's.

Deze vier onderscheidende parameters komen voort uit een naar de farmaceutische zorg toe gerichte uitwerking van de twee scenario-drivers (cohesie—-fragmentatie en afhankelijke—-zelfstandige burger). Ze zijn tevens de meest relevante 'critical uncertainties', factoren die onzeker zijn wat betreft de wijze waarop ze zich in de toekomst zullen ontwikken en die tevens een grote impact hebben op de aard en de vormgeving van de farmaceutische zorg. De 'gevoeligheid' van een ziekte voor deze vier parameters is van betekenis voor de mate waarin de farmacotherapie voor deze ziekte zich in de toekomst anders zal gaan ontwikkelen. In *tabel 18.4* zijn als voorbeelden diabetes mellitus, reumatoïde artritis en coronaire hartziekten voor deze vier parameters uitgewerkt. De keuze voor deze drie ziekten is gebaseerd op de verschillen in de mate waarin deze ziekten 'gevoelig' zijn voor de vier parameters en daarmee variatie vertonen in de wijze waarop ze in de twee scenario's tot een andere farmaceutische zorg voor die ziekte zullen leiden.

Diabetes mellitus

Voor directe farmacotherapeutische behandeling van diabetes mellitus zal het weinig uitmaken welke van de scenario's de realiteit van de toekomst zal zijn. Innovatie in de diabetes-farmacotherapie zit vooral in een betere en intensievere toepassing van

Tabel 18.3: Vier belangrijke onderscheidende parameters voor de inschatting van de farmacotherapie in de twee scenario's.

Parameters	'Poldermodel revisited'	'Nederland ondernemersland'
Continuïteit en samenhang zorg	groot	slecht, gefragmenteerde zorg
Inzet/mogelijkheden 'high tech' farmacotherapie	beperkt	groot
Invloed van de patiënt ('patient demand')	beperkt	groot
Aanrekeningsgehalte gedrag/'lifestyle'	groot	door de sterke individualisering verschillend; per verzekering anders

Tabel 18.4: Uitwerking voor drie ziekten van de relevante scenario-parameters.

Parameters	Diabetes mellitus	Reumatoïde artritis (RA)	Coronaire hartziekten
Continuïteit en samenhang zorg	Diabetes mellitus is bij uitstek een aandoening voor een geïntegreerde en multi-disciplinaire behandeling: 'disease management'; in de toekomst een veel intensievere opsporing en behandeling van de bekende risicofactoren en micro/ macro-vasculaire complicaties aan oog, voet en cardiovasculair stelsel	De behandeling van de pijn en de verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met RA is een zaak van geïntegreerde aanpak	Bij preventie van coronaire hartziekten zijn hypertensie, cholesterol en stolling belangrijke aangrijpingspunten inzet farmacotherapie; geïntegreerde behandeling van verschillende risicofactoren wordt in de toekomst steeds belangrijker: adequate opsporing/ diagnostiek, handhaven continuïteit van farmacotherapie en 'patient compliance'
Inzet/ mogelijkheden 'high tech' farmacotherapie	De behandeling van diabetes in de toekomst zal vooral in het teken staan van intensievere en geïntegreerde inzet beschikbare middelen (en vergelijkbare varianten) en veel minder op toepassing nieuwe ('high tech') farmaca	Immunologische behandeling van RA (zoals TNF-alpha en IL-1 antagonisten en varianten) maakt nu al grote vlucht; neemt zeer waarschijnlijk sterk toe. Van immunologisch gemedieerde ziekten (ook o.a. astma, kanker) lijkt bij RA de gerelateerde farmacotherapie relatief succesvol	Voor behandeling hypertensie en te hoog cholesterol is ruim scala effectieve, veilige en goedkope middelen beschikbaar; voor de behandeling van manifeste vaatschade gaan 'high tech' farmaca (clopidogrel, abciximab) grotere rol spelen; vooral bij niet-medicamenteuze interventies (bypass, PTCA)
Invloed van de patiënt ('patient demand')	Patiënten en hun organisaties wel belangrijke partner in de diabeteszorg, maar ten aanzien van bijvoorbeeld vergoed krijgen nieuwe farmaca slechts beperkte rol van betekenis	Erg groot; patiënten met reuma zijn historisch altijd actief geweest (veiligheid Indosmos, beschikbaarheid Tenidap); onlangs is het etanercept (TNF-a blokker) op de markt gekomen en is een vergoeding bedongen	Nochtans nauwelijks zichtbaar, maar kan groter worden; casus: clopidogrel (antitromboticum ter preventie van complicaties bij aanbrengen van een stent) wordt anno 2001 niet vergoed, toename van gebruik met betaling van patiënt
Aanrekeningsgehalte gedrag/ 'lifestyle'	Dit geldt nauwelijks voor insuline-afhankelijke vorm diabetes mellitus (type 1); obesitas duidelijke risicofactor voor diabetes type 2; bevorderen gewichtsvermindering is een eerste strategie bij de diagnose, met veelal een onvoldoende resultaat	Zeer beperkt; het ontstaan en beloop van RA door individuele patiënt weinig beïnvloedbaar; kwaliteit van leven bij RA-patiënten hangt samen met meewerken aan revalidatie voldoende beweging, etc.	Leefgewoonten (roken, overgewicht, te weinig beweging) zijn reeds lang bekend als klassieke risicofactoren voor coronaire hartziekten; in de standaarden voor toepassing van statines zijn deze factoren sturende parameters; zo ook bij verzekeraars

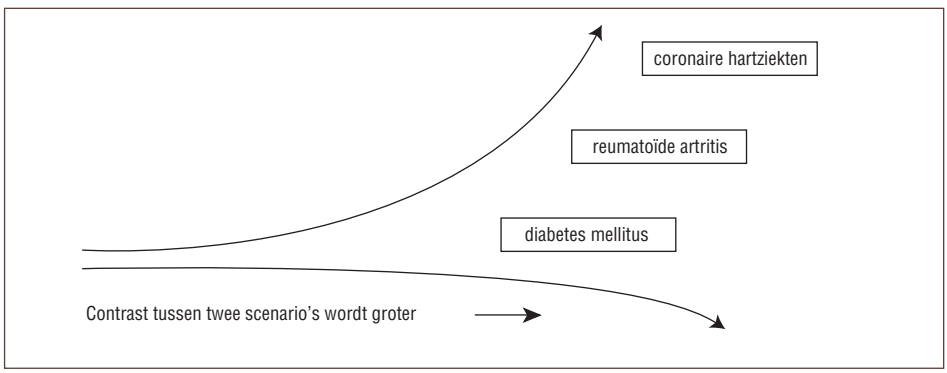
bestaande middelen. Het verschil tussen beide scenario's is vooral gelegen in de variabele continuïteit in de zorg en de consequenties daarvan voor de diabetes-patiënt. Chronische diabetes-patiënten zullen duidelijk meer kwetsbaar zijn in het 'Nederland ondernemersland'-scenario.

Reumatoïde artritis

In het 'Poldermodel revisited'-scenario zal de aandacht in de behandeling van reumatoïde artritis vooral op 'care' zijn gericht: pijnbestrijding, ondersteuning, etc. Ingrijpen in het ziekteproces ('cure') zal veel meer een plek krijgen in het 'Nederland ondernemersland'-scenario waar een veel meer technologsich optimisme aanwezig is en waar de mobilisatie van de patiëntenvraag - onder reumapatiënten historisch sterk ontwikkeld - bijdraagt tot een grote inzet en toepassing nieuwe 'high tech'-farmaca. In het laatste scenario zullen er ook verschillen zijn in toepassing van bijvoorbeeld COX-2 remmers, die door de ene verzekeraar wel vergoed worden en door de andere niet.

Coronaire hartziekten

Voor de preventie en behandeling van deze ziektecategorie zal een gedifferentieerd contrast tussen beide scenario's ontstaan. De kwetsbare continuïteit van zorg in het 'Nederland Ondernemersland'-scenario maakt chronische aanpak van risicofactoren moeilijk, hoewel de beschikbaarheid en kosten van de relevante farmaca nauwelijks zal variëren in beide scenario's. De twee grootste verschillen worden verwacht ten aanzien van de inzet van 'high tech'-farmaca bij vaatschade, en de mate waarin risicovolle leefgewoontes worden aangerekend.



Figuur 18.1: Uitwaaieren van de farmaceutische zorg voor enkele ziektebeelden in de twee scenario's.

Samenvattend kan worden gesteld dat analyse van de voor contrast tussen de twee scenario's zorgende parameters 'Continuïteit en samenhang zorg', 'Inzet/mogelijkheden 'high tech' farmacotherapie', 'Invloed van de patiënt ('patient demand')' en de factor 'Aanrekeningsgehalte gedrag/'lifestyle', tot de conclusie leiden dat de grootste verschil-

len in farmaceutische zorg worden verwacht voor coronaire hartziekten en de geringste voor diabetes mellitus. De farmacotherapie van reumatoïde artritis neemt een middenpositie in.

18.6 Conclusie

De twee scenario's die in dit hoofdstuk zijn gepresenteerd, zijn alle twee plausibel; ze kunnen ook goed naast elkaar bestaan. Wat ze vooral laten zien is dat relatief kleine verschillen in de maatschappelijke ontwikkelingen toch grote variatie kunnen opleveren voor de inrichting en vormgeving van farmaceutische zorg. Deze variatie kan per ziekte anders uitpakken, zoals we gezien hebben bij de uitwerking van de twee scenario's voor de farmacotherapie voor coronaire hartziekten, diabetes mellitus en reumatoïde artritis.

De rollen van de spelers in de farma-kolom zullen waarschijnlijk in de toekomst sterk veranderen. Ten aanzien van verzekeraar en ziekenhuis zijn daar ook al voorbeelden van zichtbaar in het huidige landschap. Het meest onzeker is nog de positionering van de FT(T)O-verbanden (Farmaco-Therapeutisch (Transmuraal) Overleg). Daar is immers ook nog weinig ervaring mee. Er zijn nog vele vragen op het gebied van rechtspersoonlijke verantwoordelijkheid, financiële draagkracht, etc. Het ligt voor de hand dat verzekeraars en/of ziekenhuizen die gaan participeren in FT(T)O-verbanden aan de regiefunctie zullen gaan trekken. De toename van de zorgvraag ('meer handen aan het bed') zal in het politieke landschap steeds meer worden afgezet tegen de vergoeding van een nieuw AIDS-middel of monoklonale antilichamen bij aandoeningen als reuma of colitis ulcerosa. Hoe onlogisch en emotioneel dergelijke vergelijkingen ook mogen zijn, zij zijn onderdeel van de werkelijkheid.

In de toekomst van deze sector kijken is een bijzondere denkoefening. Het is een combinatie van rationaliteit, het wegen van trends ('driving forces') en het inschatten van de bandbreedte waaronder verschillende scenario's de werkelijkheid van morgen kunnen zijn. In scenario-analyse staat het denkproces centraal. De gebruikers van deze scenario's dienen tot een dergelijk proces te worden aangezet waarmee zij zich inhoudelijk, operationeel en mentaal adekwaat kunnen voorbereiden op de toekomst. Het is belangrijk dat in dit denkproces buiten de bekende 'mental maps' wordt getreden. De scenario's die geschetst worden in dit hoofdstuk beogen daarbij een hulpmiddel te zijn.

Literatuur

BCG (The Boston Consulting Group). Geneesmiddel Verzekerd. Een nieuwe rol voor Zorgverzekeraars in het Inkoopproces van Geneesmiddelen. Advies uitgebracht aan Zorgverzekeraars Nederland. Z.p., 1999.

Begeleidingscommissie Uitvoering Geneesmiddelenbeleid (Commissie De Vries). Een helder recept. Beleidsdoelen extramurale geneesmiddelenvoorziening vergen andere aanpak. Den Haag: Ministerie van VWS, 1999.

Berg Jeths A van den, Stokx LJ, Vos JS, Kommer GJ, Ribbens MC, Ende MC van den. Stijgende geneesmiddelenkosten: theoretische en praktische inzichten. RIVM rapportnummer 278620 001. Bilthoven: RIVM, 1999.

Buurma H, Jong-van den Berg LTW de, Leufkens HGM. Het geneesmiddel. Tweede druk. Maarssen: Elsevier/Bunge: 1999.

Herings RMC, Panneman MJM, Lodder AC, Graag EJ de. Farmacotherapie in beweging. Utrecht: PHARMO Instituut, 2000.

IWG (Interdepartementale Werkgroep Geneesmiddelen), Rapport. Den Haag: Ministerie van VWS, 1997.

Oudkerk R. Toverballen met effect. Over gezond investeren in geneesmiddelen; een verantwoording voor maatschappelijke keuzes en innovatie. Den Haag, maart 2000.

Samsom RJ. Het ziekenfonds als onderneming. Farmaceutische hulp: een verkennende studie naar alternatieve scenario's voor de huidige wettelijke regelingen. IFB-Health Policy Class. Laren: Instituut voor Farmaceutische Bedrijfskunde, 2000.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenario-analyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.

Stuurgroep kwaliteit en doelmatigheid farmaceutische zorg op lange termijn (Commissie Koopmans). Advies. Z.p., 1998.

Werkgroep MDW (Marktwerking, Deregulering en Wetgevingskwaliteit). Geneesmiddelen. Den Haag: zonder uitgever, 1999.

Deel B

Capita Selecta

INTRODUCTIE DEEL B

A. van den Berg Jeths

In *deel A* van dit rapport is per ziekte een beeld gegeven van het huidige geneesmiddelenaanbod en de toekomstverwachtingen voor de korte, middellange en lange termijn. Er zijn echter diverse ziekte-overstijgende aspecten van geneesmiddelenontwikkeling die daarbij niet, of niet systematisch aan bod komen. Dit deel bevat een selectie van dergelijke aspecten, teneinde een meer compleet beeld te geven van de dynamische wereld van de 'farmaceutische zorg'.

Hoofdstuk 1 brengt de verschillende fasen in beeld, die een geneesmiddel doorloopt vanaf de allereerste speurtocht naar een nieuwe werkzame stof tot en met de opname van een geregistreerd geneesmiddel in het verzekerde pakket. *Hoofdstuk 2* gaat dieper in op deze eerste fase: de zoekstrategieën die heden ten dage worden gevolgd om na te gaan of chemische verbindingen kunnen leiden tot nieuwe werkzame stoffen.

Nieuwe vaccins voor infectieziekten zijn het onderwerp van *hoofdstuk 3*. In deel A is er weinig aandacht voor infectieziekten (alleen longontsteking). Door de beschikbaarheid van antibacteriële en antivirale middelen, alsmede vaccins voor een aantal infectieziekten is de ziekte- en sterftelast door infectieziekten in Nederland betrekkelijk gering (zij zijn daarom niet geselecteerd in *deel A*). Voor een groot aantal infectieziekten wordt thans gewerkt aan nieuwe vaccins.

De voortgang in het moleculair (cel)biologisch en genetisch onderzoek heeft de inzichten in de moleculaire basis van een groot aantal ziekten sterk doen toenemen en geleid tot nieuwe medische technologieën. Gentherapie en antisense strategieën vormen zo'n nieuwe medische technologie. Zij staan centraal in *hoofdstuk 4*. *Hoofdstuk 5* schetst de implicaties van de ontrafeling van het menselijk genoom voor de farmacotherapie.

Voor de farmaceutische industrie is het in het algemeen commercieel onaantrekkelijk geneesmiddelen te ontwikkelen voor zeldzame ziekten of zeldzame varianten van veel voorkomende ziekten. Het terrein van de 'orphan drugs' (weesgeneesmiddelen) komt aan de orde in *hoofdstuk 6*.

Niet alleen bij bestaande, maar ook bij nieuwe geneesmiddelen is de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen van essentieel belang. *Hoofdstuk 7* geeft meer inzicht in deze problematiek aan de hand van een bespreking van ongewenste, onbedoelde en suboptimale effecten van geneesmiddelen.

Hoofdstuk 8 over fytotherapeutica is 'een vreemde eend in de bijt' in die zin dat het hier geen regulier geregistreerde middelen betreft, waarover de rest van dit rapport gaat. Het hoofdstuk is opgenomen om de aandacht te vestigen op de activiteiten die thans gaande zijn om op nationaal en Europees niveau een goede regelgeving voor deze groep middelen te realiseren, waaraan het tot op heden ontbreekt in Nederland.

Hoofdstuk 9 tenslotte is een sociologisch getint hoofdstuk, waarin de maatschappelijke context van geneesmiddelengebruik centraal staat. Deze komt aan de orde vanuit het perspectief van de bevolking en vanuit het perspectief van de voorschrijver.

1 HET PROCES VAN ONTWIKKELING TOT VERGOEDING VAN GENEESMIDDELEN

I. Meijer, A. van den Berg Jeths, R. Vos

Samenvatting

In dit hoofdstuk komen de verschillende fasen aan de orde die een geneesmiddel doormaakt vanaf de allereerste speurtocht naar een nieuwe werkzame stof tot de opname in het verzekerde pakket. Hierin zijn vier fasen te onderscheiden: de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, de registratie van nieuwe geneesmiddelen, de evaluatie van geregistreerde geneesmiddelen en de opname in het verzekerde pakket.
Het proces van geneesmiddeleninnovatie is op te vatten als een cirkel van op elkaar aansluitende segmenten, waarbij elke segment-overgang een kritisch beslispunt vormt. Het eerste beslispunt is wel of geen octrooi aanvragen voor een prototype van een nieuwe stof. Het tweede beslispunt is wel of geen werkzaamheid van de nieuwe stof voor een bepaalde ziekte of aandoening (op basis van farmacologische studies, alsmede de eerste klinische studies bij kleine groepen, streng geselecteerde patiënten). Het derde beslismoment is wel of geen registratie (op basis van gerandomiseerde en gecontroleerde studies met grote groepen patiënten). Het vierde beslismoment is wel of geen vergoeding (de opname in het verzekerde pakket bepaalt de beschikbaarheid van een middel voor arts en patiënt). Slechts een klein gedeelte van de vele duizenden gesynthetiseerde en onderzochte stoffen bereikt uiteindelijk de markt; geneesmiddeleninnovatie is een riskant proces.

Voordat een geneesmiddel in Nederland op de markt mag, moet de fabrikant een handelsvergunning krijgen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of van het Europese beoordelingscollege, de European Medicines Evaluation Agency (EMEA) door het geneesmiddel te laten registreren. Bij de beoordeling voor een registratie staan tegenwoordig niet alleen de farmacologische kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid van het geneesmiddel centraal, maar ook dient het klinisch voordeel voor de patiënt ten opzichte van de standaardbehandeling te kunnen worden aangetoond. De registratie van geneesmiddelen vindt steeds meer plaats op Europees niveau.

Het CBG is ook belast met de geneesmiddelenbewaking. Zij wordt daarin bijgestaan door de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ) en de Stichting LAREB (Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen). Geconstateerde bijwerkingen van geneesmiddelen kunnen leiden tot aanscherping van de voorwaarden waaronder een middel in de handel mag zijn of zelfs tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel.

Door de stijgende geneesmiddelenkosten staat het optimale gebruik van geneesmiddelen van goede kwaliteit tegen een betaalbare prijs hoog op de politieke agenda. De overheid tracht door maatregelen zoals de Wet Geneesmiddelenprijzen (WGP) en het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS) het volume, de prijs, de vergoeding en de kwaliteit gunstig te beïnvloeden. Het nieuwste instrument om te beslissen over toelating van nieuwe geneesmiddelen tot het verzekerde pakket is farmaco-economisch onderzoek.

1.1 Inleiding

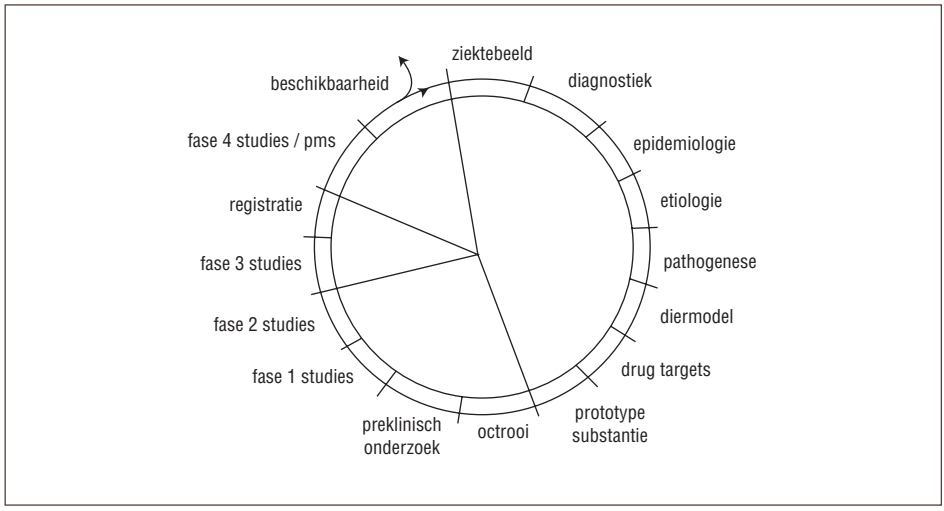
In de ziektespecifieke hoofdstukken van *deel A* van dit rapport zijn de verschillende fasen aan de orde geweest, die een geneesmiddel doormaakt vanaf de allereerste speurtocht naar een nieuwe werkzame stof tot de opname in het verzekerde pakket. Dit hoofdstuk geeft een algemene beschrijving van het ontwikkelingsproces van nieuwe geneesmiddelen, de registratie, de evaluatie en de toelating tot het verzekerde pakket. Het gebruik van tot het pakket toegelaten geneesmiddelen resulteert tenslotte in een totaalbedrag dat jaarlijks aan materiaal- en afleverkosten van geneesmiddelen wordt besteed in Nederland.

In 1999 was in Nederland ongeveer 7 miljard gulden gemoeid met extramurale farmaceutische zorg. De afgelopen jaren zijn de kosten van extramurale farmaceutische zorg fors gestegen. In de periode 1989-1997 bedroeg de kostenstijging gemiddeld 6% per jaar, in 1998 10,6% en in 1999 8,6% (VWS, 2000). Het toelaten van nieuwe geneesmiddelen tot het wettelijk verzekerde geneesmiddelenpakket en een verschuiving in het geneesmiddelengebruik naar nieuwe, doorgaans duurdere geneesmiddelen dragen bij aan de kostenstijging van geneesmiddelen (SFK, 2000). Het College voor zorgverzekeringen schat dat de kosten van medicijnen bij ongewijzigd beleid de komende vier jaar met 12,8% per jaar toenemen (Piepenbrink & Van der Vaart, 2000). De problematiek van de kostenstijging van geneesmiddelen zal hier niet verder worden besproken; deze is in de Volksgezondheid Toekomst Verkenningen aan bod geweest (Van den Berg Jeths et al., 1999). Ook wordt in dit hoofdstuk niet ingegaan op de bestuurlijke problematiek rondom de farmaceutische zorg; zie hiervoor *hoofdstuk 18 van deel A*.

1.2 De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen

Het proces van geneesmiddeleninnovatie is op te vatten als een cirkel van op elkaar aansluitende fasen, waarbij elke fase-overgang een kritisch beslispunt vormt (zie *figuur 1.1*). In dit proces zijn er vier kritische beslismomenten te onderscheiden die de 'cirkel' in vier segmenten verdelen.

Het eerste deel beslaat het traject vanaf het ziektebeeld tot en met een prototype voor een mogelijk geneesmiddel. In dit segment valt ook het screenen van stoffen-bibliotheken (zie *ook hoofdstuk 2 van deel B*) en aanpassing van bestaande middelen voor nieuwe indicaties. De grens wordt hier gevormd door de overgang van een prototype naar een te octrooieren stof. Het beslismoment is wel of geen octrooi.



Figuur 1.1: Het proces van geneesmiddeleninnovatie.

Het tweede deel beslaat het traject van de geoctrooieerde stof tot en met fase 2 klinische studies. In dit traject vinden de farmacologische en toxicologische studies plaats (preklinische fase), de fase 1 klinische studies bij gezonde vrijwilligers en vervolgens de studies bij kleine groepen, streng geselecteerde patiënten (fase 2 klinische studies). Dit deel wordt beschouwd als een zeer kritische fase, omdat de onzekerheid groot is en de kosten hoog zijn. Veel kandidaat-stoffen vallen in deze fase af. Beslismoment is hier wel of geen werkzaamheid.

Het derde deel beslaat het traject vanaf fase 3 gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde klinische studies, de registratie en het op de markt brengen van het nieuwe geneesmiddel. Het klinische onderzoek in deze fase is uitermate duur. Beslismoment is wel of geen registratie.

Het vierde traject omvat de vergoeding en de uiteindelijke plaatsbepaling van het geneesmiddel in de medische behandeling, mede aan de hand van fase 4 studies (post-marketing-surveillance). Voor patiënt en arts is dit de cruciale fase, omdat de beschikbaarheid van een geneesmiddel ervan afhangt. Voor de farmaceutische industrie is een nieuw geneesmiddel pas succesvol als patiënt en behandelaar het middel accepteren en de gemaakte ontwikkelkosten terugverdiend kunnen worden met hopelijk nog winst. Beslismoment is dus wel of geen vergoeding.

Deze vier trajecten bepalen of de cirkel al of niet succesvol doorlopen wordt. Communicatie en interactie binnen netwerken van universitaire, industriële en klinische onderzoeksgroepen alsmede een goede terugkoppeling met post-registratieonderzoek en monitoring in de medische praktijk, zijn essentieel voor de succesvolle ontwikkeling en toepassing. Slechts een klein gedeelte van de vele duizenden gesynthetiseerde en onderzochte stoffen bereikt uiteindelijk de markt. Bij de ‘traditionele’ chemie is dat naar schatting momenteel 1 op de 5.000-10.000 (Boer et al., 1999). Bij de combinatoriële chemie is het niet mogelijk een getal te noemen, gezien de enorme omvang van sommige stoffenbibliotheken (zie *hoofdstuk 2 van deel B*).

Nederland is verantwoordelijk voor ongeveer 1% van de wereldomzet aan geneesmiddelen. Toch is Nederland voor de farmaceutische industrie een belangrijk land, vanwege het hoogwaardige farmaceutisch en klinisch onderzoek (Vos, 1999). Wereldwijd ontwikkelen farmaceutische industrieën momenteel 90% van alle innovatieve geneesmiddelen. Op enkele terreinen, zoals bij de ontwikkeling van bloedproducten en vaccins, zijn farmaceutische bedrijven minder actief en spelen vaak aan de overheid gerelateerde onderzoeksinstituten een belangrijke rol. De afgelopen decennia zijn belangrijke doorbraken geboekt, maar voor vele aandoeningen, waaronder chronische ziekten en zeldzame aandoeningen, zijn nieuwe behandelvormen dringend gewenst. De farmaceutische industrie tracht haar innovatieve basis te verbreden. Zij doet dit enerzijds door samenwerking met biotechnologische bedrijven en strategische allianties met universiteiten en contractorganisaties, anderzijds door herstructurering van het onderzoek. De benodigde investeringen worden mede opgebracht door schaalvergroting en fusies.

Sinds de jaren 80 zijn honderden biotechnologische bedrijfjes en bedrijven opgericht. Wereldwijd doen ongeveer 200 van de 800 biotechnologische bedrijven onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe, zogenoemde ‘biologische’ geneesmiddelen. Voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen (‘orphan drugs’) voor zeldzame ziekten, die veelal een genetische grondslag hebben, schept dit nieuwe kansen en mogelijkheden (zie

hoofdstuk 6 van deel B). Anderzijds komt de rendementspositie van vele bedrijven in toenemende mate onder druk te staan door de hoge ontwikkelkosten van geneesmiddelen, de relatief korte octrooiduur en de politiek van kostenbeheersing in het Westen. Drews (1995) heeft berekend dat de jaarlijkse productie van nieuwe geneesmiddelen door de top-50 van innovatieve farmaceutische bedrijven in de wereld in staat is om 25% tot hooguit 50% van deze bedrijven gezond te houden.

Van 'gewone' geneesmiddelen die de (pre)klinische fase bereiken, valt circa 65% alsnog af. Het riskante karakter van het ontwikkelproces wordt vaak vergeten door de grote aandacht die er bestaat voor de beperkte hoeveelheid geneesmiddelen die tot zeer grote winsten leiden (zg. 'blockbusters'). In toenemende mate richten bedrijven zich daarom op bepaalde kerngebieden, hooguit drie tot vier ziektegebieden met elk een beperkt aantal indicaties. Kleinschalige programma's en strategische koerswijzigingen in de richting van kleinere indicatiegebieden passen niet in deze strategie. Van iedere tien nieuwe geneesmiddelen zijn er momenteel slechts drie winstgevend (RGO, 1998).

In toenemende mate ontwikkelt de overheid beleid voor de verdere ontwikkeling van de kennisintensieve samenleving. In de afgelopen jaren zijn overheidsinvesteringen in het wetenschappelijk onderzoek echter gedaald. Pas sinds kort is sprake van een actief beleid van de overheid voor de oprichting en stimulering van biotechnologische bedrijven. Ook tracht de overheid meer sturing te geven aan het universitaire onderzoek door een deel van de onderzoeksgelden via NWO (Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) te verdelen, waarbij de verdeling van de gelden in overeenstemming gebracht kan worden met door de regering gestelde prioriteiten. De ministeries van EZ, VWS en OCW trachten in samenwerking met Nefarma (Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie) en de Federatie voor Innovatief Geneesmiddelenonderzoek een verdere stimulans te geven aan het innovatieve farmaceutische onderzoek (Vos, 1999).

1.3 De registratie van nieuwe geneesmiddelen

Voordat een geneesmiddel in Nederland op de markt mag, moet de fabrikant een handelsvergunning krijgen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of van het Europese beoordelingscollege, de European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Deze vergunning krijgt de fabrikant door het geneesmiddel te laten registreren. Dit kan op drie manieren:

- door een registratie-aanvraag alleen voor Nederland (nationale procedure);
- door een registratie-aanvraag voor de hele Europese Unie (Europese of centrale procedure);
- door het geneesmiddel eerst in een ander land van de Europese Unie te laten registreren, waarna Nederland deze registratie overneemt (procedure van wederzijdse erkenning).

Bij de beoordeling voor een registratie staan de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel centraal. De fabrikant levert hiervoor een registratiedossier met alle onderzoeksgegevens over het geneesmiddel. De omvang van zo'n dossier kan oplopen tot 10.000 pagina's. Het CBG moet de beoordeling binnen de wettelijke termijn van

7 maanden afronden. Ook in Europees verband werkt het CBG mee aan de beoordeling van geneesmiddelen.

De eisen waaraan een registratiedossier moet voldoen zijn gedetailleerd vastgelegd in een Europese farmaceutische richtlijn uit 1975. Deel I bevat het aanvraagformulier met administratieve gegevens, etiketteksten, bijsluiterteksten en de 'Samenvatting van de productkenmerken' (de zogenoemde 1B-tekst). Deel II bevat de chemisch-farmaceutische gegevens, deel III de farmacologisch-toxicologische (preklinische) gegevens en deel IV de humaan-klinische gegevens.

Een neveneffect van de centrale (Europese) procedure is de relatieve openheid over het geregistreerde geneesmiddel. Van elk geneesmiddel wordt een samenvatting van het beoordelingsrapport gepubliceerd, het 'European public assessment report' (EPAR). Deze samenvattingen staan op de website van de EMEA (http://www.eudra.org/emea.html). Behalve de officiële registratietekst en de patiëntenbijsluiter bevat een EPAR een compilatie van de belangrijkste klinische onderzoeksgegevens met een motivatie waarom de goedkeuring is verleend. Dit is een belangrijke stap vooruit in het streven naar meer transparantie in de registratieprocedure (Toenders & Van Loenhout, 1997). Om ook in Nederland tegemoet te komen aan de vraag naar meer openheid over de registratie van geneesmiddelen heeft het CBG in 1998 besloten om een openbaar beoordelingsrapport in te voeren naar het voorbeeld van het EPAR (Konijnendijk & Lekkerkerker, 1998). De samenvattingen van de beoordelingsrapporten van de Nederlandse registraties staan vanaf maart 1999 op de website van het CBG (http://www.cbg-meb.nl). De informatie is in eerste instantie bedoeld voor artsen en apothekers. Zij kunnen de gegevens gebruiken bij het voorschrijven en bewaken van geneesmiddelen. De aansluiting bij het EPAR geeft tevens een beperking aan: alleen wanneer een positieve beslissing over een registratie is genomen, verschijnt een rapport. Dit betekent dat vragen naar de overwegingen bij weigering of doorhaling van een registratie voorlopig onbeantwoord blijven. Als mogelijk nadeel van meer openheid kan worden gezien dat concurrerende bedrijven de informatie uit het openbare beoordelingsrapport ten nutte kunnen maken voor hun eigen registratie-aanvragen en de positionering van hun product. Het CBG is van mening dat de bescherming van het economische belang van een bedrijf nooit mag prevaleren boven het belang van een goed en veilig geneesmiddelengebruik (Konijnendijk & Lekkerkerker, 1998). *Tekstblok 1.1* geeft nadere bijzonderheden over het CBG (Van der Giesen, 1999).

Zoals hierboven gesteld is in Nederland het CBG verantwoordelijk voor registratie, maar de Inspectie voor de Gezondheidszorg geeft toestemming tot het uitvoeren van klinisch onderzoek met niet-geregistreerde middelen. De Inspectie kan ook de import en het gebruik van in andere landen geregistreerde geneesmiddelen toestaan via een zogenaamde bewustheidverklaring van de arts.

De registratie van geneesmiddelen vindt steeds meer plaats op Europees niveau. Voor biotechnologische producten is het verplicht de centrale procedure te volgen. De EMEA coördineert tal van taken die in feite door de lidstaten worden uitgevoerd. *Tekstblok 1.2* geeft meer details over de EMEA (Van der Giesen, 1999).

Tekstblok 1.1: Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Het CBG werd in 1963 opgericht als uitvloeisel van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening uit 1958. Vóór die tijd kon iedere fabrikant elk willekeurig geneesmiddel op de markt brengen. Het thalidomide (softenon)-drama, dat in 1961 aan het licht kwam, heeft de regelgeving versneld. Het CBG hanteert vanaf het begin drie criteria, die alle een even hoge prioriteit hebben: kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Het criterium kwaliteit betreft de farmaceutische kwaliteit van de gebruikte grondstoffen en het eindproduct. Het criterium veiligheid is direct verbonden met het criterium werkzaamheid. Een bepaalde gewenste werking van een geneesmiddel blijkt in de praktijk vrijwel altijd gepaard te gaan met ongewenste bijwerkingen (zie verder *hoofdstuk 7 in deel B*). Bij de uiteindelijke besluitvorming maakt het CBG daarom de balans veiligheid-werkzaamheid op, die afhankelijk is van het middel (bij een anti-kanker middel worden meer bijwerkingen getolereerd dan bij een eenvoudige pijnstiller).

Het College bestaat uit minimaal 9 tot maximaal 18 leden. Het college wordt ondersteund door de Directie CBG. Sinds 1 januari 1996 heeft deze Directie de status van agentschap (ACBG). Het (A)CBG maakt gebruik van de deskundigheid van diverse RIVM-laboratoria voor beoordeling van de farmaceutische kwaliteit, van de farmacologische en toxicologische gegevens, en voor de beoordeling van de kwaliteit van biotechnologische, immunologische en bloedproducten.

De afweging tussen werkzaamheid en schadelijkheid is tot op zekere hoogte subjectief en afhankelijk van de invalshoek. Wat dat betreft zijn er onderlinge verschillen tussen de landen van de Europese Unie en ook met de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Zo is er tussen de lidstaten van de Europese Unie bijvoorbeeld veel discussie geweest over de registratie van rivastigmine voor de ziekte van Alzheimer. Nationale jurisprudentie en vooral ook lokale tradities en gebruiken in de farmacotherapie spelen hierbij een rol. Dit kan er toe leiden dat geneesmiddelen in de Europese Unie op de

Tekstblok 1.2 : De European Medicines Evaluation Agency (EMEA).

De EMEA is op 1 januari 1995 opgericht en gevestigd in Londen. Het is niet de bedoeling dat de EMEA zelfstandig wetenschappelijke taken uitvoert. Daarvoor ressorteert onder de EMEA de Commissie voor Farmaceutische Specialiteiten (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP). De CPMP bestaat uit twee leden per lidstaat. Deze leden worden benoemd door de nationale autoriteiten, telkens voor een termijn van 3 jaar. Zij dragen de verantwoordelijkheid van een goede afstemming tussen de taken en activiteiten van de EMEA en hun nationale registratie-autoriteit.

Het CPMP is belast met het opstellen van adviezen aangaande geneesmiddelenregistratie en eventuele wijziging, schorsing of doorhaling daarvan, met inachtneming van uitsluitend de criteria farmaceutische kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. Het behoeftecriterium ('me-too' preparaten: hebben we wel een zoveelste β-blokker nodig?) en de prijs zijn met opzet buiten de beoordelingsprocedure gehouden (hetgeen al is vastgelegd in de eerste Europese farmaceutische richtlijn uit 1965). Nederland is bij circa 20% van alle aanvragen betrokken als rapporteur of co-rapporteur. Het CPMP heeft de wettelijke opdracht om er voor te zorgen dat de rapporteurschappen gelijkelijk worden verdeeld over alle leden.

Bij de registratie wordt ook de afleverstatus bepaald. Daarbij gaat het niet alleen om het vaststellen van de UR-status (Uitsluitend Recept) of niet-UR-status (vrij verkrijgbaar), maar is het ook mogelijk om het gebruik te laten beperken tot ziekenhuizen of te adviseren tot voorschrijven door uitsluitend bepaalde medische specialisten.

Het CPMP heeft inmiddels 5 permanente werkgroepen op de terreinen van farmaceutische kwaliteit, veiligheid, werkzaamheid, biotechnologie en geneesmiddelenbewaking. Daarnaast worden zo nodig ad hoc werkgroepen ingesteld. Begin 2000 is het Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) ingesteld, waarin ook vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties zijn opgenomen (zie verder *hoofdstuk 6 van deel B*).

markt worden toegelaten respectievelijk weer worden verwijderd en in de Verenigde Staten niet, of juist omgekeerd (Koopmans et al., 2000).

De criteria voor toelating tot de markt zijn de laatste jaren sterk in ontwikkeling. Niet alleen dienen de werkzaamheid en schadelijkheid te worden onderzocht door middel van vergelijkende onderzoeken met placebo, maar ook dient de fabrikant aan te tonen dat het geneesmiddel een klinisch zichtbaar en relevant voordeel voor de patiënt heeft en wordt vergeleken met de vigerende standaardbehandeling. Daarbij dienen klinische uitkomstmaten te worden gehanteerd en niet alleen surrogaatparameters. Twee voorbeelden: voor osteoporose dient niet de verandering in de botdichtheid het criterium te zijn, maar de daling in het aantal fracturen; voor cytostatica gaat het om de verbetering in de overleving en/of de tijd tot progressie van de ziekte en niet om het percentage responders (Koopmans et al., 2000).

1.4 De evaluatie van geregistreerde geneesmiddelen

Het CBG is ook belast met de geneesmiddelenbewaking: het inwinnen van gegevens over bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen en de maatregelen die naar aanleiding van de analyse van de bevindingen moeten worden getroffen. Het laatste is altijd al, in samenwerking met de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ) een taak van het College geweest. Het inwinnen van gegevens over bijwerkingen is echter een nieuwe taak sinds 1996. Zij doet daartoe een beroep op de Stichting LAREB (Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen). Deze stichting heeft een landelijk netwerk voor het melden van bijwerkingen geformeerd (Van der Giesen, 1999). Daarnaast verplicht Europese regelgeving bedrijven regelmatig te rapporteren over gesignaleerde bijwerkingen.

Met de Inspectie wordt gecoördineerd actie ondernomen als naar aanleiding van de geconstateerde bijwerkingen van geneesmiddelen maatregelen moeten worden genomen, zoals aanscherping van de voorwaarden waaronder een middel in de handel mag zijn of zelfs het uit de handel nemen van een geneesmiddel (zie verder *hoofdstuk 7 van deel B*).

1.5 Opname van nieuwe geneesmiddelen in het verzekerde pakket

Door de stijgende geneesmiddelenkosten staat het optimale gebruik van geneesmiddelen van goede kwaliteit tegen een betaalbare prijs hoog op de politieke agenda. De overheid tracht door maatregelen, zoals de Wet Geneesmiddelenprijzen (WGP) en het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), de prijs en de vergoeding gunstig te beïnvloeden. Andere maatregelen, zoals het Electronisch Voorschrijf Systeem (EVS) beogen zowel de kwaliteit als de kosten gunstig te beïnvloeden. Veel nieuwe geneesmiddelen zijn niet echt innovatief, maar veroorzaken wel hoge kosten. Daarom hoopt de overheid onder meer door het GVS druk uit te oefenen op de industrie om de aandacht te verleggen naar risicovol, innovatief onderzoek.

Medio 1993 is een einde gekomen aan de vanzelfsprekendheid waarmee ieder nieuw geneesmiddel werd opgenomen in het pakket van de sociale ziektekostenverzekering. Geneesmiddelen komen alleen voor vergoeding in aanmerking als ze zijn opgenomen in het GVS. Om voor vergoeding in aanmerking te komen dient het geneesmiddel aan een aantal wettelijke criteria te voldoen. Voor opname in bijlage IA geldt dat het onderling vervangbaar moet zijn met andere reeds opgenomen middelen. Hiervan is sprake bij een gelijksoortige wijze van werking of gelijksoortige werkingsmechanismen, een gelijksoortig toepassingsgebied, geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen, een gelijke toedieningsweg en als het bestemd is voor dezelfde leeftijdscategorie. Omdat er bij onderlinge vervangbaarheid geen reden is voor grote verschillen in de vergoedingsprijs, geldt voor IA-geneesmiddelen een vergoedingslimiet (Van Luijn et al., 1998). Het vereiste van gelijksoortige wijze van werking of gelijksoortig werkingsmechanisme is begin 1999 vervallen. Wijziging van het criterium 'gelijke toedieningsweg' is thans onderwerp van discussie.

Is een geneesmiddel anderszins gelijkwaardig (bij gelijke of lagere kosten) of heeft het een therapeutische meerwaarde, dan is plaatsing op bijlage IB mogelijk. Aanvankelijk werden op bijlage IB alleen geneesmiddelen opgenomen, die bestemd zijn voor een ziekte die nog niet medicamenteus behandeld kan worden. Deze beperkte toelating is ingevoerd per 1 juli 1993, twee jaar na de introductie van het GVS, om de kostenontwikkeling van deze nieuwe geneesmiddelen af te remmen. Dit betekent dat geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel, die bedoeld zijn voor de behandeling van ziekten, waarvoor al geneesmiddelen met andere werkzame bestanddelen beschikbaar zijn, werden uitgesloten van plaatsing op bijlage IB. De geneesmiddelen op bijlage IB worden wel aangeduid als 'wachtkamergeneesmiddelen'. Toch heeft de Minster in de loop van de tijd een aantal van deze middelen alsnog opgenomen in het GVS. Eén van de belangrijkste redenen daarvoor was dat de fabrikant aannemelijk kon maken dat opname niet zou leiden tot een kostenstijging, maar zelfs tot mogelijke besparingen ten gevolge van substitutie van duurdere producten. Ook heeft de Minister een uitzondering gemaakt voor de eerste nieuwe proteaseremmer voor de behandeling van HIV-geïnfecteerden en voor twee recombinant-producten met stollingsfactoren (Van Luijn et al., 1998). Op 1 juli 1999 is bijlage IB weer geopend. Van de wachtkamergeneesmiddelen zijn alsnog 9 middelen in de vergoeding opgenomen en 7 middelen zijn afgewezen. Geneesmiddelen zijn afgewezen als de therapeutische waarde niet voldoende is aangetoond of als de therapeutische meerwaarde de hoge extra kosten niet rechtvaardigt (VWS, 2000).

Alvorens de Minister een beslissing neemt om een middel voor vergoeding in aanmerking te laten komen wordt de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ gehoord (dit betreft alleen ziekenfondsverzekerden, maar in het algemeen volgen de particuliere ziektekostenverzekeraars het vergoedingenregime van het ziekenfondspakket). De Minister kan het advies al dan niet overnemen. Indien de Minister besluit om een nieuw geneesmiddel niet in het verzekerde pakket op te nemen kan de fabrikant in beroep gaan bij de rechter. Dit is recent enkele keren gebeurd.

De Minister wil in de toekomst informatie uit farmaco-economisch onderzoek gaan gebruiken voor beslissingen over opname van nieuwe geneesmiddelen in het verzekerde pakket. Dit type onderzoek kan de fundamenten van dergelijke beslissingen leveren, omdat het inzicht geeft in de therapeutische (meer)waarde van het nieuwe geneesmid-

del, de extra kosten die het gebruik van het nieuwe middel met zich brengt en de mogelijke besparingen op andere geneesmiddelen en/of therapieën, die behaald kunnen worden. De Minister heeft aan het CVZ advies gevraagd over de methodiek van dit farmaco-economisch onderzoek. Daarover heeft CVZ, bijgestaan door een Voorbereidingscommissie Richtlijnontwikkeling bestaande uit externe deskundigen, inmiddels het advies 'Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek' uitgebracht (Riteco et al., 1999). Er zijn 19 richtlijnen opgesteld, waarvoor de Canadese richtlijnen als uitgangspunt zijn gekozen. De richtlijnen geven tezamen de methodologische 'state of the art' weer van het farmaco-economisch onderzoek. Er dient farmaco-economisch onderzoek te worden uitgevoerd als de fabrikant voor een nieuw middel een meerwaarde claimt ten opzichte van bestaande behandelingen. De verantwoordelijkheid voor de uitvoering en financiering van dit onderzoek voor nieuwe geneesmiddelen ligt bij de fabrikant, die daarbij gebruik dient te maken van de 'Handleiding voor kostenonderzoek' (Oostenbrink et al., 2000). Met de definitieve invoering is een aantal jaren gemoeid. Voorlopig wordt volstaan met een kostenconsequentie-analyse. Inmiddels heeft het CVZ ook voorstellen gedaan voor het implementeren van de richtlijnen in de beoordelingsprocedure voor nieuwe geneesmiddelen (CVZ, 2000).

Literatuur

Berg Jeths A van den, Stokx LJ, Vos JS, Kommer GJ, Ribbens MC, Ende MC van den. Stijgende geneesmiddelenkosten: theoretische en praktische inzichten. RIVM rapport 278620 001. Bilthoven: RIVM, 1999.

Boer JC, Graaff M van der, Olden RW van. De farmaceutische industrie. In: : Buurma H, Jong-van den Berg LTW de, Leufkens HGM (red.). Het geneesmiddel. Tweede druk. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1999: 59-79.

CVZ (College voor zorgverzekeringen). Rapport Inbedding van farmaco-economische richtlijnen in de beoordelingsprocedure van nieuwe geneesmiddelen. Amstelveen: CVZ, 2000.

Drews J. Annual Lecture Centre for Medicines Research, 1995.

Giesen WF van der. Regulering van het geneesmiddelenaanbod. In: Buurma H, Jong-van den Berg LTW de, Leufkens HGM (red.). Het geneesmiddel. Tweede druk. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1999: 80-103.

Konijnendijk A, Lekkerkerker JFF. Meer openheid over de registratie van geneesmiddelen in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1621-1623.

Koopmans PP, Graeff PA de, Zwieten-Boot BJ van, Lekkerkerk JFF, Broekmans AW. De klinische beoordeling van werkzaamheid en schadelijkheid bij de (Europese) registratie van geneesmiddelen: wat betekent dit voor de dokter en de patiënt? Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 756-761.

Luijn JCF van, Ripken ThMJ, Piepenbrink JF. Bij nader inzien een aanwinst. Beoordeling van wachtkamergeneesmiddelen. Pharmaceutisch Weekblad 1998; 133: 1902-1906.

Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding kostenonderzoek. Methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2000.

Piepenbrink H, Vaart R van der. Kosten medicijnen nemen jaarlijks met 12,8% toe. CVZ.nl. Maandblad van het College voor zorgverzekeringen 2000 (april); 2: 21-22.

RGO (Raad voor Gezondheidsonderzoek). Advies Orphan Drugs (weesgeneesmiddelen). Advies nr. 16. Rijswijk: RGO, 1998.

Riteco JA, Heij LJM de, Luijn JCF van, Wolff I. Rapport Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 1999.

SFK (Stichting Farmaceutische Kengetallen). Data en feiten 2000. Den Haag: SFK, 2000.

Toenders WGM, Loenhout JWA van. Nederlandse geneesmiddelenregistratie: meer openheid dringend gewenst. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 2051-2054.

Vos R. Innovatie en ontwikkeling van geneesmiddelen. In: Buurma H, Jong-van den Berg LTW de, Leufkens HGM (red.). Het geneesmiddel. Tweede druk. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1999: 29-58.

VWS. Zorgnota 2001. Den Haag: Ministerie van VWS, 2000.

2 NIEUWE ZOEKSTRATEGIEËN

M.W. Beukers, P.A.M. van der Klein, A.P. IJzerman

Samenvatting

Onderwerp van dit hoofdstuk zijn de strategieën die heden ten dage worden ontwikkeld en toegepast om te komen tot nieuwe geneesmiddelen. In deze eerste preklinische fase is eigenlijk nog geen sprake van een geneesmiddel, maar van 'farmacon' (molecuul met geneeskrachtige werking), 'ligand' (afgeleid van 'ligare'= binden) en 'verbinding'.

Minder dan 10 jaar geleden werden nieuwe liganden vrijwel uitsluitend verkregen door traditionele synthesemethoden. Nieuwe verbindingen werden elk afzonderlijk gesynthetiseerd, gezuiverd, geanalyseerd en getest op biologische activiteit. Een chemicus kon 30-40 verbindingen per jaar maken. Door de ontwikkeling van de combinatoriële chemie is het mogelijk geworden om een groot aantal liganden in korte tijd te synthetiseren door chemische bouwstenen op alle mogelijke manieren aan elkaar te koppelen. Al deze verbindingen samen worden een bibliotheek genoemd, die kan bestaan uit enkele tientallen tot soms miljoenen verbindingen. Dergelijke bibliotheken zijn in bezit van farmaceutische bedrijven ('in house' verzamelingen), universiteiten en laboratoria. Er zijn verschillende technieken om nieuwe liganden te synthetiseren (op polymeerbolletjes, in oplossing, via biokatalyse en via biosynthese).

Vervolgens moeten de liganden worden getest om de slaagkansen te bepalen ('lead finding'). Door de ontwikkeling van 'high throughput screening' wordt de activiteit van deze liganden op potentiële aangrijpingspunten gemeten met een tot voor kort ondenkbare snelheid. Bij voorkeur worden nieuwe verbindingen op een heel scala aan aangrijpingspunten getest. Dit zoekproces ('target finding') heeft veel aan betekenis gewonnen door het humaan-genoom-project.

Voor verdere optimalisatie tot een verbinding met hoge affiniteit en selectiviteit ('lead optimization') zijn nieuwe reken- en visualisatietechnieken onmisbaar, waaronder drie-dimensionale afbeeldingen van kristalstructuren (bijv. de COX-2 remmers zijn mede ontworpen op basis van de kristalstructuur van het COX-2 enzym). Met deze technieken is het mogelijk de structuur van farmacon en eiwit nauwkeurig te bestuderen, werkmodellen op te stellen en hypothesen te genereren ('modelleren').

De enorme hoeveelheid gegevens tezamen met de open architectuur van het Internet vormen de basis voor vele databanken. Zo zijn er databanken met alle aminozuursequenties, met nucleotidensequenties, met RNA-sequenties, maar ook volledige genoomdatabanken (fruitvliegje, gist). De uitdaging voor de toekomst is niet alleen om al deze gegevens te verwerken en te interpreteren (het vakgebied van de bioinformatica), maar ook om de functie van al deze eiwitten en hun interactie te achterhalen. Pas als de genen die betrokken zijn bij verschillende ziekten zijn geïdentificeerd, kunnen gericht geneesmiddelen worden ontwikkeld. Bij de meeste ziekten spelen echter meerdere genen een rol of verschillende mutaties in één gen, en wordt het tot expressie komen van genen beïnvloed door omgevingsfactoren.

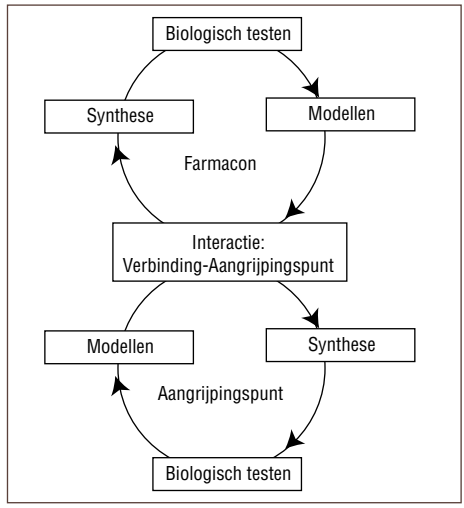
2.1 Inleiding

Er zijn nog vele ziekten en aandoeningen waarvoor nog geen goede behandelmethoden, waaronder effectieve en veilige geneesmiddelen, beschikbaar zijn. Veel van die aandoeningen zijn ouderdomskwalen, variërend van incontinentie tot dementie, die de kwaliteit van het leven van een toenemend aantal mensen aantasten. De roep om nieuwe geneesmiddelen is luid, en de farmaceutische industrie spant zich in om aan die vraag te voldoen. Het beantwoorden van die vraag is een kostbare aangelegenheid; de gemiddelde ontwikkelingskosten van een nieuw geneesmiddel worden op vele honderden miljoenen guldens geschat. Deze bedragen en belangen maken echter ook dat de farmaceutische industrie een centrum van technologische innovatie is geworden. Dit vernieuwings-

denken is cruciaal voor het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen. Onderwerp van dit hoofdstuk zijn dan ook de strategieën die heden ten dage worden ontwikkeld en toegepast om te komen tot de geneesmiddelen van morgen. In dit hoofdstuk komt met name de eerste - preklinische - fase in het lange ontwikkelingstraject naar een nieuw geneesmiddel aan bod. Het is binnen deze beperking in feite niet juist om over 'geneesmiddel' te spreken, omdat deze term staat voor een geregistreerd produkt dat alle fasen (I t/m IV) in zo'n traject doorlopen heeft. We zullen in dit hoofdstuk dan ook vaak de onderling uitwisselbare, neutralere termen 'farmacon' (molecuul met geneeskrachtige werking), 'ligand' (afgeleid van *ligare* dat binden betekent) en 'verbinding' gebruiken.

In de eerste fase van het geneesmiddelonderzoek worden drie elementen onderscheiden, die in Engelstalig jargon 'target finding', 'lead finding' en 'lead optimization' luiden. Het zoeken naar nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen ('target finding') heeft veel aan betekenis gewonnen door het humaan-genoom project. De doelstelling van dit project is om alle genen van de mens in kaart te brengen. De drang om de slaagkans bij het vinden van nieuwe liganden ('new chemical entities' – NCEs) te vergroten ('lead finding') is de drijvende kracht achter de ontwikkeling van de combinatoriële chemie en 'high throughput screening'. Voor verdere optimalisatie tot bijvoorbeeld een verbinding met hoge affiniteit en selectiviteit ('lead optimization') is een goed begrip van struktuur-werkingsrelaties noodzakelijk. Nieuwe, door krachtige computers ondersteunde, reken- en visualisatietechnieken zijn hierbij onmisbaar gebleken. Om een interessant ligand daadwerkelijk tot een geneesmiddel te ontwikkelen wordt tegenwoordig ook veel aandacht besteed aan een integratie van dit vakgebied der farmacochemie met disciplines als farmacokinetiek en toxicologie.

Voor een goed begrip gaan we een stap terug in de tijd, naar het eind van de 19^{e} eeuw toen Fischer het 'sleutel-slot principe' definieerde (Fischer, 1894). Dit concept is belangrijk, omdat het de basis is voor ons besef dat kleine moleculen (zowel lichaamseigen hormonen als geneesmiddelen) grote moleculen (aangrijpingspunten in ons lichaam, zoals enzymen en receptoren) kunnen beïnvloeden door met elkaar in *interactie* te gaan. In *figuur 2.1* is het oude adagium van Fischer nader uitgewerkt met het



Figuur 2.1: Schematische weergave van het ontwikkelingsproces van nieuwe farmaca. Farmacon en aangrijpingspunt vormen beide het middelpunt van een onderzoekscyclus waarbij steeds nieuwe farmaca of aangrijpingspunten gemaakt (synthese) en getest worden. Dit dubbel iteratieve proces leidt tot een optimalisatie van de interactie tussen farmacon en aangrijpingspunt.

accent op het iteratief en interactief karakter van het proces dat leidt naar nieuwe farmaca. Uiteenlopende vakgebieden als moleculaire biologie, farmacologie, organische en 'computational' chemie, structuur- en biochemie ontmoeten elkaar hier en komen geïntegreerd aan bod.

De opgang van de combinatoriële chemie heeft geleid tot de synthese van duizelingwekkend omvangrijke series nieuwe liganden ('maken'). Door de ontwikkeling van 'high-throughput' technieken wordt de activiteit van deze liganden op potentiële aangrijpingspunten gemeten met een tot voor kort ondenkbare snelheid. De beschikbaarheid van genetisch gemodificeerde organismen waarin aangrijpingspunten ('targets') van menselijke oorsprong tot expressie zijn gebracht is hierbij van vitaal belang ('testen'). 'Computational' chemie alsmede moderne visualisatie- en rekentechnieken zoals 'computer graphics' en 'molecular modelling' bieden bij uitstek de mogelijkheid de structuur van farmacon en eiwit nauwkeurig te bestuderen, werkmodellen op te stellen en hypothesen te genereren ('modelleren').

Onze ambitie voor dit hoofdstuk is om deze en aanpalende recente ontwikkelingen, zoals de opkomst van de bioinformatica, te schetsen en onze verwachtingen voor de komende jaren uit te spreken. We volgen in dit streven de hierboven geschetste indeling van 'maken', 'testen' en 'modelleren'.

2.2 Speurtocht naar liganden ('maken')

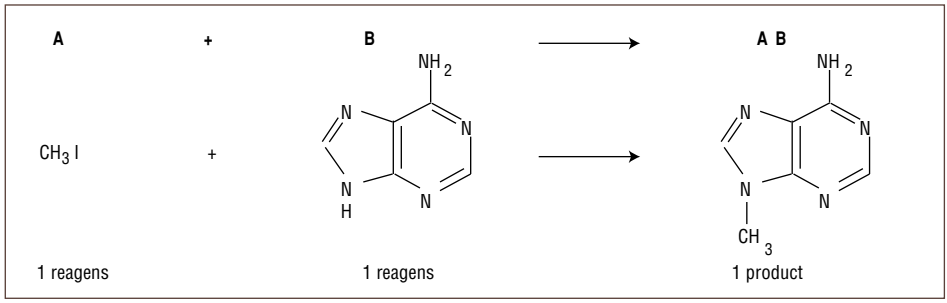
De slaagkans bij het zoeken naar potentiële geneesmiddelen wordt vergroot door talrijke verbindingen te testen. Dit principe van de grote aantallen kan op verschillende manieren benaderd worden.

Eén bron van nieuwe farmaca zijn natuurproducten. Planten, microörganismen, mariene levensvormen e.d. herbergen een grote diversiteit aan liganden, bijvoorbeeld secundaire metabolieten. Op goede gronden veronderstelt men dat deze vaak biologisch actief zijn. Tegenwoordig is bijna de helft van de best verkochte geneesmiddelen ofwel een natuurproduct ofwel een daarvan afgeleide verbinding (Cragg et al., 1997). Een voorbeeld is claritromycine, dat een breedspectrum antibioticum is en in de top 100 van de meest voorgeschreven medicijnen ter wereld staat.

Een tweede bron van verbindingen bevindt zich bij de bedrijven en universiteiten zelf. In de loop der jaren is in het kader van allerlei verschillende projecten een groot aantal verbindingen gesynthetiseerd. De 'chemical abstracts' kennen miljoenen verbindingen, waarvan de biologische effecten nog nauwelijks zijn onderzocht. Farmaceutische bedrijven hebben hun eigen 'in house' verzamelingen, waarvoor vaak hetzelfde geldt. Ook zijn er intermediairs die bibliotheken verkopen van verbindingen die bijvoorbeeld op de planken van Oost-Europese laboratoria staan. Op de synthese van nieuwe verbindingen wordt hieronder nader ingegaan.

Traditionele chemie

Minder dan 10 jaar geleden werden nieuwe liganden vrijwel uitsluitend verkregen door traditionele synthesemethoden. Nieuwe verbindingen werden elk afzonderlijk gesynthe-



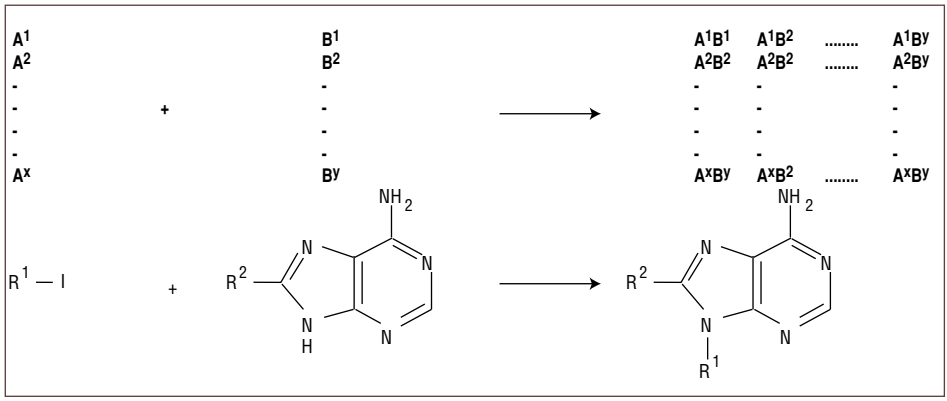
Figuur 2.2. Traditionele organische synthese.

tiseerd, gezuiverd, geanalyseerd en getest op biologische activiteit. Een chemicus kon, ruw geschat, 30-40 verbindingen per jaar maken. Door de ontwikkeling van snelle screeningstechnieken om van vele verbindingen tegelijkertijd de biologische activiteit te bepalen werd de synthese van nieuwe liganden een beperkende factor.
Een nieuwe aanpak om snel een groot aantal nieuwe verbindingen in handen te krijgen kwam nu in ontwikkeling. Deze aanpak wordt combinatoriële chemie genoemd (Terett et al., 1995; Balkenhohl et al., 1996).

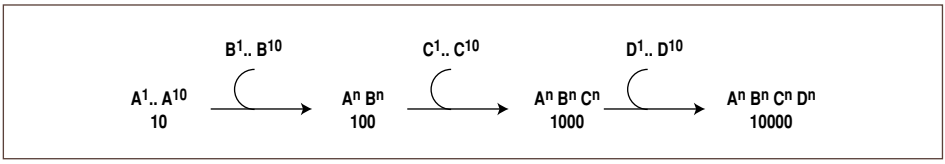
Combinatoriële chemie

Combinatoriële chemie maakt het mogelijk een groot aantal liganden in korte tijd te synthetiseren door chemische bouwstenen op alle mogelijke manieren aan elkaar te koppelen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van robots. Zo kan een scala aan nieuwe, aan elkaar verwante, verbindingen gesynthetiseerd worden. Als voorbeeld laten we bouwsteen **A** met bouwsteen **B** reageren tot product **AB** via de traditionele organische synthese (zie *figuur 2.2*).

Bij combinatoriële chemie laat men verschillende bouwstenen van type **A** ($\mathbf{A^1}$-$\mathbf{A^x}$) met verschillende bouwstenen van type **B** ($\mathbf{B^1}$-$\mathbf{B^y}$) reageren (zie *figuur 2.3*). Wanneer er 10 verschillende bouwstenen van type **A** en **B** zijn, kunnen in één stap 100 nieuwe ver-



Figuur 2.3: Combinatoriële organische synthese.



Figuur 2.4: Meerstaps combinatoriële synthese.

bindingen gesynthetiseerd worden. Bestaat een synthese uit meerdere stappen (bijvoorbeeld 3) met 10 verschillende bouwstenen van type **A**, **B**, **C** en **D** dan kunnen 10.000 nieuwe verbindingen verkregen worden (zie *figuur 2.4*). Al deze verbindingen samen worden een bibliotheek genoemd.

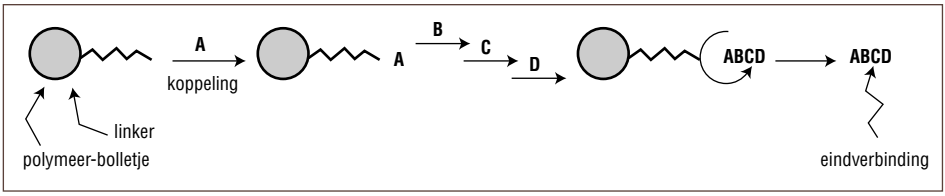
In deze nieuwe aanpak is de ontwikkeling en verdere uitbouw van de zgn. vaste-drager-chemie van groot belang.

Combinatoriële chemie op 'vaste dragers'

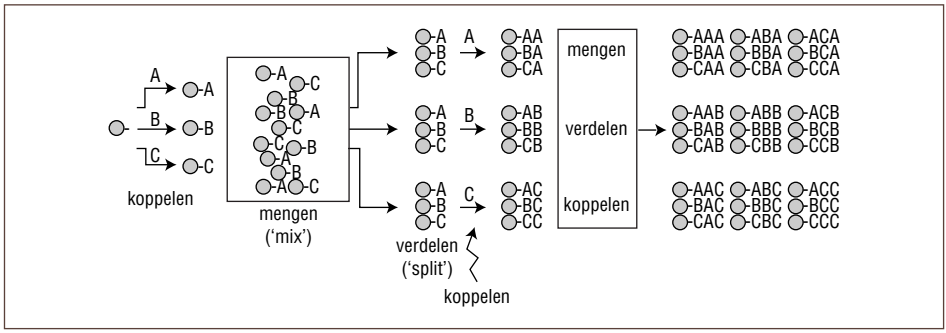
Bij vaste-drager-chemie worden meestal polymeerbolletjes gebruikt, waaraan de te synthetiseren verbinding via een zogenaamde linker wordt gekoppeld. Er wordt een overmaat aan reagentia gebruikt om de reactie snel en volledig te laten verlopen. Het grote voordeel ten opzichte van synthese in oplossing is dat er geen zuivering plaats hoeft te vinden na elke reactiestap. De polymeerbolletjes lossen niet op in de gebruikte oplosmiddelen, zodat na elke reactiestap overmaat reagens en verontreinigingen door middel van filtratie verwijderd kunnen worden. De polymeerbolletjes waar de gesynthetiseerde stof aan vastzit worden gewassen en blijven op het filter achter. Na de laatste stap wordt de eindverbinding afgesplitst en getest op biologische activiteit (zie *figuur 2.5*).

Het principe van de vaste-drager-chemie is al in 1963 door Merrifield ontwikkeld bij het synthetiseren van peptiden (Merrifield, 1963). Na peptiden werden al snel methoden ontwikkeld om DNA en RNA op vaste-drager materialen te synthetiseren. Pas in het begin van de jaren 90 werden voor het eerst heterocyclische verbindingen en steroïden op deze wijze gemaakt.

De laatste jaren is er systematisch onderzoek gedaan naar vaste-drager-chemie (Hermkens et al., 1996; Hermkens et al., 1997; Booth et al., 1998). Dit heeft er toe geleid dat veel organisch-chemische reacties nu ook op deze manier uitgevoerd kunnen worden. Daarmee kunnen ligandbibliotheken worden gesynthetiseerd met een enorme chemische diversiteit. Afhankelijk van de productiemethode worden bibliotheken gesynthetiseerd die óf uit afzonderlijke verbindingen bestaan (via parallelle synthese) óf uit mengsels van een gedefinieerde samenstelling ('split-and-mix' methode).



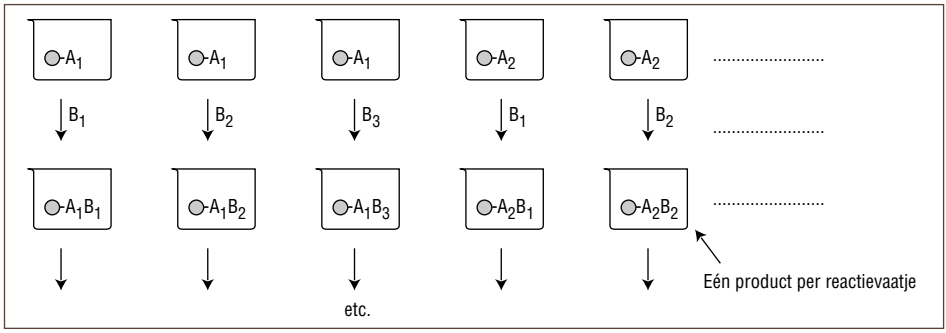
Figuur 2.5: Vaste-drager synthese.



Figuur 2.6: 'Split and mix' methode.

Bij de laatste methode (zie *figuur 2.6*) wordt de vaste drager verdeeld over reactievaatjes. Aan elk reactievaatje wordt een verschillende chemische bouwsteen toegevoegd. Na de koppeling worden de polymeerbolletjes gemengd ('mix') en verdeeld ('split') in een aantal fracties, en wordt de volgende koppelingsstap uitgevoerd. Op deze manier worden afhankelijk van het aantal reactiestappen (r) en het aantal bouwstenen (b) b^r verschillende verbindingen gesynthetiseerd. Dit leidt tot grote bibliotheken met soms miljoenen verbindingen. Het nadeel is dat er mengsels ontstaan, die niet bij alle screeningsmethoden betrouwbare informatie geven over de activiteit van de afzonderlijke verbindingen. Verder moet, wanneer er één of meer actieve verbindingen in een mengsel aanwezig zijn, uitgezocht worden welke dat zijn. Hoewel de identiteit van de actieve verbindingen tegenwoordig door ingenieuze deconvolutiemethoden (chemische of electronische labeling, of hersynthese) achterhaald kan worden, lijkt de parallelle synthese, waarbij in elk reactievaatje één verbinding wordt gesynthetiseerd, steeds meer terrein te winnen.

Bij parallelle synthese (zie *figuur 2.7*) wordt een serie van individuele reacties in afzonderlijke reactievaten uitgevoerd. Deze procedure kan efficiënt verlopen door gebruik te maken van robots, die vele reacties tegelijk uitvoeren. Omdat het aantal verbindingen gelijk is aan het aantal reactievaatjes zijn parallel gesynthetiseerde bibliotheken van bijvoorbeeld meer dan 1.000 stoffen (nog) niet realistisch.



Figuur 2.7: Parallelle synthese.

Een mooi voorbeeld van combinatoriële vaste-drager-chemie is de synthese van een bibliotheek van 200 zeer verwante verbindingen, waarbij een nieuwe, zeer actieve, thrombineremmer geïdentificeerd kon worden (Dolle & Nelson, 1999).

Combinatoriële chemie in oplossing

Combinatoriële chemie in oplossing is ook mogelijk, maar alleen onder strikte condities om bijproductvorming te voorkomen. Een groot voordeel van synthese in oplossing is dat er geen werkbare vaste-drager-chemie hoeft te worden ontwikkeld. Er zijn vele voorbeelden bekend van stoffenbibliotheken die in oplossing zijn gesynthetiseerd, zoals een serie van 200 verbindingen, die potentiële ontstekingremmers zijn (Dolle & Nelson, 1999). Tegenwoordig wordt vaak een combinatie van oplossing-synthese en vaste-drager-synthese gebruikt bij het maken van nieuwe verbindingen.

Combinatoriële chemie heeft een ware revolutie ontketend in de organische chemie. Op een zeer efficiënte manier worden nieuwe verbindingen gesynthetiseerd. Combinatoriële chemie kan zowel gebruikt worden bij het zoeken naar een 'lead', als bij het optimaliseren van een 'lead'. Gezien de lange klinische ontwikkelingstijd is er nog geen medicijn op de markt dat via combinatoriële chemie is gevonden en gesynthetiseerd (Brown, 1999). De betekenis van combinatoriële chemie voor het R&D-proces in de farmaceutische industrie is op dit moment echter zeer groot.

Combinatoriële biokatalyse

Biokatalyse wordt al jaren toegepast voor de synthese van medicijnen. Een bekend voorbeeld is de synthese van het antibioticum penicilline. In de combinatoriële biokatalyse (Altreuter & Clark, 1999) worden enzymen gebruikt bij de synthese van stoffenbibliotheken. De toepassing van combinatoriële biokatalyse zal vooral bruikbaar zijn bij synthese van bibliotheken met zeer complexe structuren, die via 'gewone' combinatoriële chemie via organische synthese niet te maken zijn.

Combinatoriële biosynthese

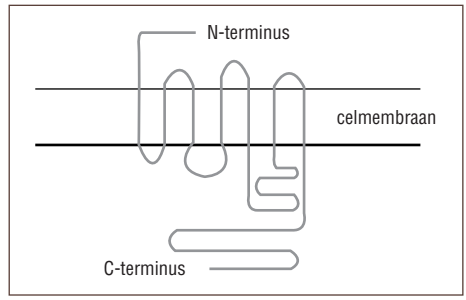
Door genetische manipulatie kunnen planten aangezet worden tot de (verhoogde) productie van bestaande en nieuwe metabolieten in hun stofwisseling. Combinatoriële biosynthese (Hutchinson, 1999) heeft deze techniek als basis. Op deze manier ontstaan er bijvoorbeeld gemodificeerde natuurstoffen. Net als de combinatoriële biokatalyse staat ook de combinatoriële biosynthese in de kinderschoenen. De toekomst zal uitwijzen hoe belangrijk deze technieken uiteindelijk zullen zijn. De behaalde resultaten zien er tot nu toe veelbelovend uit.

2.3 Biologische evaluatie van nieuwe liganden ('testen')

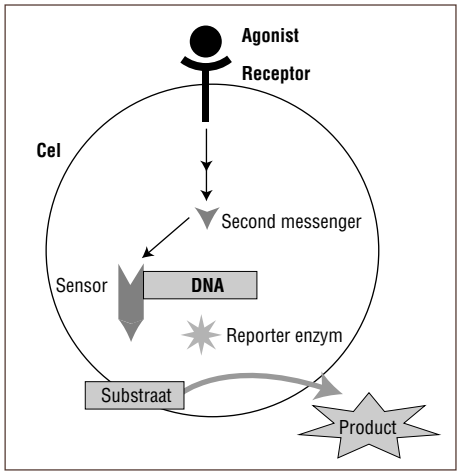
Het testen van liganden was tot in de zestiger jaren een tijdrovend karwei. Met de introductie van zgn. radioligandbindingstechnieken werd een snellere screening mogelijk, zodat een farmaceutische industrie van gemiddelde omvang aan het begin van de negentiger jaren zo'n 200.000 bepalingen per jaar kon realiseren. De verwachting is dat dit aantal in 2000 zal zijn toegenomen tot 5 à 10 miljoen bepalingen (Drews, 1996). Deze 'high throughput screening' wordt mede mogelijk gemaakt door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie. De enorme stroom aan informatie die door deze opschaling veroorzaakt werd en wordt heeft vervolgens geleid tot de opzet van databanken (vaak direkt toegankelijk via het Internet) waarin deze informatie opgeslagen wordt. In deze paragraaf zal puntsgewijs ingegaan worden op 'high throughput screening', selectiviteit, nieuwe aangrijpingspunten en databanken. G eiwit-gekoppelde receptoren gebruiken we hierbij als het voorbeeld (zie *figuur 2.8*). Deze receptoren zijn namelijk het aangrijpingspunt voor meer dan 50% van de nu op de markt zijnde geneesmiddelen. Voor andere belangrijke aangrijpingspunten van geneesmiddelen, zoals enzymen, worden overigens gelijksoortige technieken gebruikt.

High throughput screening

Zoals gezegd was de ontwikkeling van de radioligandbindingstechniek een belangrijke stap in de vergroting van de capaciteit van testsystemen. Met deze methode wordt de interactie tussen het aangrijpingspunt voor het farmacon en de te testen verbinding *in vitro* gemeten. Voor membranaire aangrijpingspunten zoals receptoren worden de plasmamembranen geïsoleerd van cellen of organen die een hoge dichtheid van deze aangrijpingspunten bezitten. Deze membranen worden vervolgens behandeld met een radioactief gemerkte verbinding die selectief is voor het aangrijpingspunt, in aanwezigheid van de te testen verbindingen. Als deze verbindingen eveneens aan het aangrijpingspunt binden, ontstaat er competitie met de radioactieve verbinding, hetgeen goed te meten en te kwantificeren is. Deze experimenten werden voorheen in reageerbuizen uitgevoerd, maar inmiddels is het mogelijk om deze radioligandbindingsexperimenten in minieme volumes uit te voeren. Dit betekent dat de reacties plaatsvinden in nanoliter volumes hetgeen vergaande gevolgen heeft voor de uitvoering van het experiment. Zo



Figuur 2.8: Schematische voorstelling van een receptor. Deze eiwitten, die in grootte variëren van circa 300-1200 aminozuren, bezitten allemaal 7 α-helices ('kurkentrekker' structuren) die door het celmembraan heen steken en met elkaar verbonden zijn via intra- en extracellulaire lussen.



Figuur 2.9: Schematische weergave van de werking van een reporter enzym. Door activatie van een receptor met een agonist wordt de productie van second messengers gereguleerd. Een sensor voor deze second messenger is gekoppeld aan een gen dat codeert voor een enzym waarvan de activiteit eenvoudig gemeten kan worden. Zodra de sensor een verhoogde productie van second messenger registreert, veroorzaakt de sensor op zijn beurt een verhoging van de productie van het enzym. De mate van activatie van de receptor wordt nu gemeten aan de hand van de enzymatische activiteit van de cel. Dit is vaak veel eenvoudiger dan een directe bepaling van de 'second messenger'.

worden ink-jet technieken gebruikt om deze minieme volumes te hanteren.

Met zo'n radioligandbindingsexperiment kan de affiniteit van een ligand voor het aangrijpingspunt bepaald worden. Tevens kan, afhankelijk van het type aangrijpingspunt, bepaald worden of het ligand een agonist is die het aangrijpingspunt activeert of een antagonist, waarbij wel binding aan het aangrijpingspunt plaatsvindt maar geen activatie. In de termen van Fischer (1894) is de receptor het slot en de agonist de sleutel die het slot opent (activeert). Een antagonist past weliswaar in het slot, maar kan het slot niet openen. Helaas kan niet voor alle aangrijpingspunten bepaald worden wat de aard (agonist of antagonist) van het ligand is. Bovendien geeft de radioligandbindingstechniek ook geen inzicht in de vervolgstappen die plaatsvinden in de cel nadat het aangrijpingspunt geactiveerd is. Deze vervolgstappen, die normaal gesproken in 'second messenger assays' bestudeerd worden, kunnen nu door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie ook in 'high throughput' formaat gemeten worden. Hiervoor werd de reporter-gen bepaling ontwikkeld. Deze bepaling maakt gebruik van zgn. responsieve elementen. Deze DNA fragmenten bevinden zich in de promotorsequentie van een gen en reguleren zijn expressie. Een aantal van deze responsieve elementen is gevoelig voor second messengers zoals cyclisch Adenosine Mono Phosphate (AMP) en vormen zo een sensor. Activatie van een receptor leidt tot second messengers, die vervolgens de productie van het desbetreffende gen reguleren (zie *figuur 2.9*). Dit reportergen is meestal een enzym, bijvoorbeeld luciferase.

Op dit moment wordt in ongeveer de helft van de high throughput screening technieken gebruik gemaakt van radioactiviteit. De verwachting is dat dit percentage zal afnemen en dat fluorescentiemetingen de overhand zullen krijgen (Wedin, 1999). Het voordeel is uiteraard dat geen radioactiviteit meer hoeft te worden gebruikt.

Selectiviteit

De selectiviteit van een farmacon wordt bepaald door het verschil in gevoeligheid voor verschillende aangrijpingspunten. Dit kunnen verschillende receptoren zijn of dezelfde

receptor, maar dan bijvoorbeeld afkomstig van verschillende diersoorten. Dit laatste kan een belangrijk gegeven zijn bij de proefdierkeuze voor de uitvoering van farmacologische en toxicologische experimenten. De moleculaire biologie biedt de mogelijkheid om op eenvoudige wijze de genen te isoleren die coderen voor verwante eiwitten of voor eiwitten afkomstig van verschillende diersoorten, inclusief de mens. Bovendien kunnen met behulp van moleculair-biologische technieken deze genen in cellen tot expressie worden gebracht waarmee doeltreffende screeningssystemen kunnen worden opgezet.

In de farmaceutische industrie worden nieuwe verbindingen bij voorkeur op een heel scala aan aangrijpingspunten getest. De verbindingen met een gunstig profiel worden vervolgens uitvoeriger onderzocht en vormen het uitgangspunt voor de synthese van nieuwe verbindingen (zie de cyclus die in *figuur 2.1* is beschreven). Bovendien wordt het profiel van de verbindingen gebruikt bij de verfijning van de driedimensionale computermodellen, waarmee de interacties tussen farmacon en aangrijpingspunt gevisualiseerd worden.

Nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen

Verscheidene technieken zijn in ontwikkeling waarmee nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen worden opgespoord. Met deze technieken worden DNA, mRNA of eiwitten van gezonde mensen en patiënten vergeleken. Zo houdt het vakgebied 'genomics' zich bezig met het in kaart brengen van de genen die tot expressie gebracht worden, terwijl het vakgebied 'proteomics' bekijkt welke eiwitten aanwezig zijn in een cel. Deze twee vakgebieden krijgen een extra impuls doordat de overheid van de Verenigde Staten in 1990 een start gemaakt heeft met de financiering van een project dat tot doel heeft alle menselijke genen te identificeren: het humaan-genoom-project (HGP).

De oorspronkelijke doelstelling van de 'human genome organisation (HUGO)' was om in 2015 alle circa 100.000 menselijke genen in kaart te hebben gebracht (Wedin, 1999). Door de ontwikkeling van snellere sequentieapparatuur is deze termijn bijgesteld naar 2003. Nu reeds is een 'test' databank beschikbaar die 90% van de sequenties bevat (Wadman et al., 1999). Bovendien zijn in 1998 twee nieuwe initiatieven gestart met als streven om de sequenties in 2001 opgehelderd te hebben (Wedin, 1999). In deze projecten wordt door een andere strategie bijna 100% van alle genen geïdentificeerd, terwijl de doelstelling van HUGO is werkelijk alle genen te identificeren. Behalve het HGP is zeer recent nog een grootschalig initiatief gestart, het SNP Consortium. Dit consortium heeft tot doel alle puntmutaties, de 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) in het menselijk genoom te identificeren. Ook andere instellingen en bedrijven werken hieraan.

Al deze genetische informatie kan op twee manieren toegepast worden. Sommige genen kunnen direct aan ziektebeelden gecorreleerd worden. In combinatie met de microarray (DNA-chip) technologie kunnen nu bijvoorbeeld ziekte-specifieke chips ontwikkeld worden (Lemieux et al., 1998). Door stukjes DNA van de genen die betrokken zijn bij een bepaalde ziekte op een chip te immobiliseren en vervolgens DNA-materiaal van de patiënt te testen, kan de genetische oorsprong van de ziekte achterhaald worden. Ook kan met deze techniek bepaald worden of een foetus drager is van een erfelijke ziekte. Zo is er een DNA-chip ontwikkeld waarmee aangetoond kan worden of een foetus taai-slijmziekte heeft (Cronin et al., 1996). Het ontwikkelen van zo'n chip is ech-

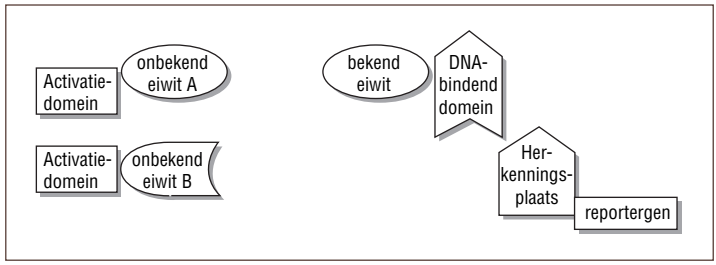
ter niet eenvoudig aangezien bij de meeste ziekten meerdere genen een rol spelen en verschillende mutaties in één gen verantwoordelijk kunnen zijn. Bovendien kunnen ook omgevingsfactoren het tot expressie komen van genen beïnvloeden.

Een tweede toepassing betreft genen waarvan de functie nog niet bekend is ('orphan genes' of weesgenen). Verschillende technieken maken het mogelijk om het expressiepatroon van bijvoorbeeld gezonde cellen te vergelijken met het expressiepatroon van zieke cellen. De 'Restriction fragment length polymorphisms' (RFLP)-techniek vergelijkt het restrictiepatroon van DNA verkregen uit zieke met dat van gezonde cellen. Zo'n restrictiepatroon wordt verkregen door het DNA in stukjes te knippen met zogenaamde restrictie-enzymen die specifiek een bepaald stukje DNA herkennen. De achterliggende gedachte is dat een SNP kan leiden tot de introductie of de verwijdering van de herkenningsplaats van een restrictie-enzym. Andere methoden, zoals 'differential display' en 'serial analysis of gene expression' (SAGE) gaan uit van het mRNA van een cel (Brown, 1999). Dit mRNA geeft een beeld van zowel het kwantitatieve als het kwalitatieve genexpressiepatroon van een cel. Door vergelijking van de mRNA-samenstelling onder verschillende condities kunnen kandidaat-genen geïdentificeerd worden. Deze kandidaatgenen kunnen coderen voor reeds bekende, maar ook voor nieuwe, nog niet eerder aangetoonde eiwitten.

Eén van de methoden om de functie van een onbekend eiwit te achterhalen is om de nucleotiden- en/of aminozuurvolgorde van het eiwit te vergelijken met de sequentie van bekende eiwitten. Deze methode is met succes toegepast om de functie van bijvoorbeeld het P63-eiwit aan te tonen (Celli et al., 1999). Op basis van sequentiehomologie bleek P63 een DNA-bindend eiwit te zijn. Met deze informatie kon een 3D eiwitmodel worden gebouwd, waarmee de in de kliniek gevonden afwijkingen (de polymorfismen) verklaard konden worden.

Een tweede methode om de functie van onbekende eiwitten te bepalen is het 'yeast-two-hybrid' systeem. Met deze methode kan aangetoond worden met welke eiwitten het onbekende eiwit een interactie aangaat, zodat de positie van het eiwit in een biologische route duidelijk wordt. Het principe van het 'yeast-two-hybrid' systeem berust op de interactie tussen twee hybride eiwitten. Het onbekende eiwit wordt gekoppeld aan een activatiedomein van een transcriptiefactor en het bekende eiwit wordt gekoppeld aan het DNA-bindende domein van dezelfde transcriptiefactor. Een reportergen dat een bindingsplaats voor de transcriptiefactor heeft, verraadt de interactie tussen het bekende en het onbekende eiwit (zie *figuur 2.10*). Een interactie van het onbekende eiwit met het bekende eiwit resulteert in de productie van reportereiwit.

Door de identificatie van nieuwe aangrijpingspunten wordt het in de toekomst steeds belangrijker om nieuwe verbindingen te ontwikkelen die deze aangrijpingspunten op een therapeutisch relevante manier beïnvloeden. Dit nieuwe vakgebied, 'pharmacogenomics', staat in zekere tegenstelling tot de meer traditionele benadering waarbij gezocht werd naar verbindingen met specifieke biologische en farmacologische eigenschappen (Drews, 1999). Uiteindelijk zal het mogelijk zijn voor elk individu een 'genetisch paspoort' te maken. Dit genetische profiel zal dan mede bepalend zijn voor medische behandeling. Deze behandeling kan naar verwachting aan de hand van het genetische profiel geoptimaliseerd worden naar effectiviteit en bijwerkingen.

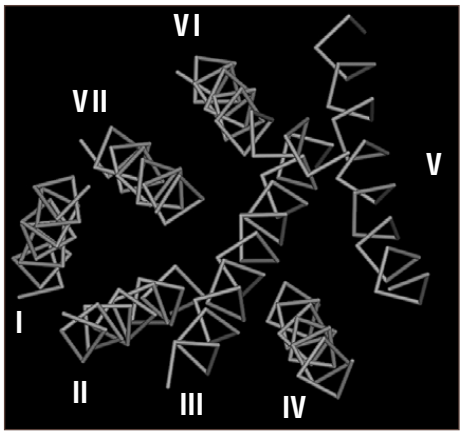


Figuur 2.10: Schematische weergave van het 'yeast-two-hybrid' systeem. Eiwit A gaat geen interactie aan met het bekende eiwit, eiwit B daarentegen wel met als gevolg dat het activatiedomein en het DNA-bindende domein van de transcriptiefactor bij elkaar gebracht worden en het reportergen geactiveerd.

2.4 Rekenen aan en modelleren van liganden en aangrijpingspunten ('modelleren')

Sedert de tachtiger jaren is een belangrijke component aan het geneesmiddelonderzoek toegevoegd, namelijk 'molecular modelling'. Steeds krachtiger computers stonden aan de basis van de ontwikkeling van grafische technieken om moleculen op het scherm af te beelden, te manipuleren, en daaraan te rekenen. Deze transformatie van twee dimensies, bijvoorbeeld een chemische structuur in een labjournaal, naar drie, bijvoorbeeld de mogelijke ruimtelijke oriëntatie van een geneesmiddel gebonden aan zijn receptor, heeft een ware revolutie teweeggebracht. Was dit voorheen het domein van de theoretisch chemicus achter een 'main frame' computer, nu is elke organisch chemicus in staat om een nieuw te synthetiseren verbinding eerst 'door te rekenen'. Hierdoor nam ook het belang van databanken met drie-dimensionale afbeeldingen toe. De CSD (Cambridge Structural Database) bevat bijvoorbeeld tienduizenden (drie-dimensionale) kristalstructuren van aan farmaca gerelateerde moleculen. Bovendien werden 2D databanken, zoals de verzameling van de 'eigen' verbindingen bij een farmaceutische industrie, of die van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten, geconverteerd naar een 3D formaat. Zo'n databank bevat alle mogelijke conformaties van alle moleculen, die, in het laatste geval, ooit getest zijn op hun anti-kanker werking. Zulke 3D databanken zijn uitstekend geschikt voor 'data mining', omdat er ook in drie dimensies gezocht kan worden. Men kan bijvoorbeeld een bestaande biologisch actieve verbinding als uitgangspunt nemen voor een zoekopdracht. Niet zelden komt men zo tot treffers die in 2D-representatie weinig gelijkenis vertonen met het oorspronkelijke farmacon. Soortgelijke rekentechnieken worden ingezet voor het ontwerp van combinatoriële stofbibliotheken als voorstadium tot de eigenlijke synthese ('virtual library design'), of als selectiemiddel bij de aankoop van een (deel van een) stoffenbibliotheek. In het verlengde hiervan liggen pogingen om moleculaire diversiteit te kwantificeren.

Ook voor eiwitten is er een 3D databank (Protein Data Bank - PDB). Kristalstructuren van nu al meer dan 10.000 eiwitten zijn beschikbaar. Interessant hierbij is dat in een groot aantal gevallen co-factoren, substraten, remmers e.d. zijn meegekristalliseerd. Het



Figuur 2.11: 3D structuur van rhodopsine zoals bepaald m.b.v. cryo-electronenmicroscopie (Baldwin et al., 1997). Alleen de 7 α-helices ('kurkentrekker' structuren) zijn weergegeven en genummerd met romeinse cijfers. De buitenzijde van de cel bevindt zich boven en de binnenzijde van de cel onder de bladspiegel.

is dan ook vaak mogelijk een goed beeld te krijgen van de 'bindingsplaats' op een farmacotherapeutisch belangrijk eiwit, bijvoorbeeld van het enzym HIV-protease, dat zo cruciaal is voor het ontstaan van AIDS. Kennis van het 'slot' (het eiwit) heeft in dit laatste geval zeker bijgedragen aan het ontwerp van nieuwe HIV-proteaseremmers die nu succesvol worden ingezet bij de bestrijding van deze ziekte. Ook een nieuwe generatie pijnstillers, de COX-2 remmers, is ontworpen mede op basis van de kristalstructuur van het COX-2 enzym. Dit is het domein van het 'structure-based' ontwerpen van nieuwe liganden. Helaas zijn membraaneiwitten, zoals receptoren, (nog) nauwelijks te kristalliseren, terwijl, zoals gezegd, zeker de helft van het huidige geneesmiddelarsenaal aangrijpt op zulke eiwitten. Van verwante eiwitten (bacteriorhodopsine en rhodopsine) is echter wel de globale ruimtelijke structuur vastgesteld (zie *figuur 2.11*). Deze kan als mal gebruikt worden voor het genereren van receptormodellen. Zulke modellen winnen aan verfijning door de aminozuurvolgorde van een groot aantal nauw verwante receptoren met elkaar te vergelijken en zodoende de voor de structuur essentiële aminozuren te identificeren.

2.5 Bioinformatica

Speciale aandacht verdient tenslotte de bioinformatica, vandaar dat aan dit onderwerp een aparte paragraaf gewijd wordt. De toevloed van overweldigende hoeveelheden data loopt parallel met de ontwikkeling van alsmaar snellere computers. Deze ontwikkelingen, tezamen met de open architectuur van het Internet, vormen de basis voor vele databanken (Thornton, 1998). Inmiddels is een heel scala van databanken opgezet. Zo zijn er databanken met alle aminozuursequenties (Swiss Prot), met nucleotidensequenties (Genbank), met RNA-sequenties, maar ook genoomdatabanken (*C. elegans*; *E. coli*, fruitvliegje, gist) en gespecialiseerde eiwitdatabanken (bijvoorbeeld voor receptoren).

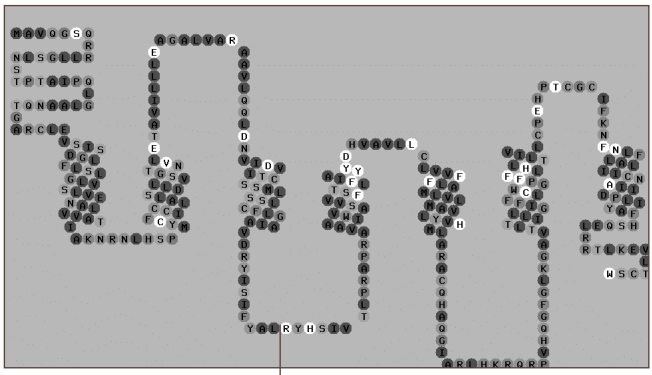
De nieuwe uitdaging ligt nu vooral in de verwerking en interpretatie van al deze gegevens. De bioinformatica biedt hier uitkomst. Het is een multidisciplinair vakgebied dat tot doel heeft software te ontwikkelen, die wordt toegepast bij de interpretatie van

biologische en/of biochemische data. Een voorbeeld van zo'n bioinformaticaproject is de databank voor G eiwit-gekoppelde receptoren, de GPCRDB (www.gpcr.org/7tm). In deze databank zijn allerlei gegevens van receptoren opgeslagen, zoals de aminozuur- en de nucleotidensequenties. Bovendien bevat de databank informatie van radioligandbindingsbepalingen. Ook zijn er driedimensionale receptormodellen beschikbaar. Tot slot is in de databank opgeslagen welke mutaties in receptoren gemaakt zijn, welke parameters (ligand-binding, second messengers, reportergenbepaling, receptorexpressie) bestudeerd zijn, en wat de bijbehorende literatuurreferentie is (zie *figuur 2.12*).

Een ander aspect van de bioinformatica is de ontwikkeling van software die biologische gegevens interpreteert. Inmiddels is apparatuur verkrijgbaar waarmee het expressiepatroon van eiwitten onder verschillende experimentele omstandigheden met elkaar vergeleken kan worden. Deze eiwitten worden met elektroforese van elkaar gescheiden in een tweedimensionale gel. Van de interessante eiwitten kunnen monsters genomen worden, waarvan met massaspectrometrie de identiteit vastgesteld kan worden. Dit alles gebeurt automatisch. De software is in staat om de locatie en de identiteit van de eiwitten te bepalen en deze gegevens aan elkaar te koppelen. Zodoende kunnen expressiepatronen van zieke en gezonde personen met elkaar vergeleken worden en de betrokken eiwitten geïdentificeerd. Voor onderzoek aan grote populaties staat deze techniek nog teveel in de kinderschoenen. Strategieën gebaseerd op onderzoek op DNA-niveau, zoals het hierboven genoemde SNP-project, lijken vooralsnog geschikter. Een voorbeeld van een project waarin het DNA van een grote populatie onderzocht wordt, is het zogenoemde deCODE initiatief dat tot doel heeft de IJslandse bevolking genetisch 'in kaart te brengen'.

2.6 Conclusie

Mede door de ontwikkelingen in de combinatoriële chemie, de moleculaire biologie en de informatica maakt de ontwikkeling van geneesmiddelen momenteel een revolutie door. Een nieuwe stroomversnelling ligt in het verschiet zodra de kaart van alle menselijke genen gereed is. De uitdaging voor de toekomst is om de functie van al deze eiwitten en hun interactie te achterhalen. Uiteindelijk zal dit moeten leiden tot de identificatie van de genen die betrokken zijn bij verschillende ziekten, zodat doelgericht geneesmiddelen kunnen worden ontwikkeld die aangrijpen op de genproducten, dat wil zeggen eiwitten, zoals enzymen en receptoren.



AC	Q01726/SwissProt	**Receptor**
DE	MC1 MELANOCORTIN RECEPTOR;	
DE	MELANOCYTE STIMULATING HORMONE RECEPTOR	
DE	MSH-R; MELANOTROPIN RECEPTOR;	
DE	MELANOCORTIN-1 RECEPTOR; MC1-R	
ID	MSHR_HUMAN STANDARD; PRT; 317 AA.	
OS	HOMO SAPIENS (HUMAN)	
TO	OMIM	**Literature**
RA	Frandberg PA	
RA	Doufexis M	
RA	Kapas S	
RA	Chajlani V	
RT	Human pigmentation phenotype: a point mutation generates	
RT	nonfunctional MSH receptor.	
RL	Biochem Biophys Res Commun 1998; 245:490-2	
RX	PubMed (98238667)	
PM	Arg151Cys @ ICL2	**Mutation**
LB	Agonist Binding (includes partial agonist)	**Effect**
SM	cAMP production	
OD	In vitro mutagenesis	
ES	Transient expression	
AS	Whole cells	
CT	COS-1	
CT	mouse Y6	
MT	Single/Substitution	
DR	7.0	

Figuur 2.12: Voorbeeld van mutatiegegevens uit de GPCRDB. Boven staat een tweedimensionale weergave van de receptor voor melanocortine-1 van de mens, waarvan arginine-151 is gemuteerd naar cysteïne. Onder staat aangegeven welke parameters bestudeerd zijn; ook wordt de literatuurreferentie gegeven.

Literatuur

Altreuter DH, Clark DS. Combinatorial biocatalysis: taking the lead from nature. Curr Opin Biotechnol 1999; 10: 130-136.

Baldwin JM, et al. An alpha-carbon template for the transmembrane helices in the rhodopsin family of G-protein-coupled receptors. J Mol Biol 1997; 272: 144-164.

Balkenhohl F, Bussche-Hunnefeld C von dem, Lansky A, Zechel C. Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules. Angew Chem (Int. Ed.) 1996; 35: 2288-2337.

Booth S, Hermkens PHH, Ottenheijm HCJ, Rees D. Solid-Phase Organic Reaction III: A Review of the Literature Nov 96-Dec 97. Tetrahedron 1998; 54: 15385-15443.

Brown RK. Content and discontent: A Combinatorial Chemistry Status Report. Modern Drug Discovery 1999; 2: 63-71.

Brown TA. Genomics. Oxford: Bios Scientif Publ., 1999.

Celli J, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. Cell 1999; 99: 143-153.

Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural Products in Drug Discovery and Development. J Nat Prod 1997; 60: 52-60.

Cronin MT, et al. Cystic Fibrosis mutation detection by hybridization to light-generated DNA probe arrays. Human mutation 1996; 7: 457-460.

Dolle RE, Nelson KH. Comprehensive Survey of Combinatorial Library Synthesis: 1998. J Comb Chem 1999; 4: 235-282.

Drews J. Genomic sciences and the medicine of tomorrow. Nature Biotechnol 1996; 14: 1516-1518.

Drews J. Informatics: coming to grips with complexity. Pharmainformatics Trends Supplement 1999: 1-2.

Fischer E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Ber Dtsch Chem Ges 1894; 27: 2985-2993.

Hermkens PHH, Ottenheijm HCJ, Rees D. Solid-Phase Organic Reaction: A Review of the Recent Literature. Tetrahedron 1996; 52: 4527-4554.

Hermkens PHH, Ottenheijm HCJ, Rees D. Solid-Phase Organic Reaction II: A Review of the Literature Nov 95-Nov 96. Tetrahedron 1997; 53: 5643-5678.

Hutchinson CR. Combinatorial biosynthesis for new drug discovery. Curr Opin Biotechnol 1999; 10: 319-329.

Lemieux B, et al. Overview of DNA chip technology. Molecular Breeding 1998; 4: 277-289.

Merrifield RB. Solid phase synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. J Am Chem Soc 1963; 85: 2149-2154.

Terett NK, Gardner M, Gordon DW, Kobylecki RJ, Steele J. Combinatorial Synthesis – The Design of Compound Libraries and their Application to Drug Discovery. Tetrahedron 1995; 51: 8135-8173.

Thornton JM. The future of bioinformatics. Trends guide to Bioinformatics 1998: 30-31.

Wadman M. Human genome project aims to finish 'working draft' next year. Nature 1999; 398: 177.

Wedin R, et al. The human genome: A race to the finish? Modern Drug Discovery 1999; 2: 14-16.

Wedin R. Bright ideas for high-throughput screening. Modern Drug Discovery 1999; 2: 61-71.

Interessante webpagina's

Humaan-genoom-project: http://www.ornl.gov/hgmis/home.html
Celera Inc.: http://www.celera.com
Incyte Pharmaceuticals, Inc.: http://www.incyte.com
National Human Genome Research Institute: http://www.nhgri.nih.gov
GPCRDB: http://www.gpcr.org/7tm
NetworkScience: http://www.netsci.org/Science/combichem/top.html
DeCODE: http://www.decodegenetics.com/newsroom/index.html

Aanbevolen achtergrondliteratuur

Collins FS, Jegalian KG. Deciphering the code of life. Scientific American 1999; 281: 50-55.

Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286: 487-491.

Gerhold D, Rushmore T, Caskey CT. DNA chips: promising toys have become powerful tools. Trends Biochem Sci 1999; 24: 168-173.

3 NIEUWE VACCINS VOOR INFECTIE-ZIEKTEN

A.J.W. van Alphen

Samenvatting

Door het beschikbaar komen van antibiotica en andere anti-microbiële middelen is in de bacteriële vaccinontwikkeling lange tijd betrekkelijk weinig geïnvesteerd. Doordat steeds meer ziekteverwekkers van infectieziekten resistent zijn geworden tegen vele antibiotica is de belangstelling voor preventie door vaccinatie wereldwijd sterk toegenomen. Ook door het internationaal reizigersverkeer neemt het belang van vaccinatie toe.

Op dit moment wordt in Nederland vaccinatie uitgevoerd binnen het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) dat gericht is op kinderen (tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio, bof, mazelen, rode hond en sinds kort ook hersenvliesontsteking). Voor risicogroepen (ouderen, mensen met bepaalde ziekten, reizigers naar de tropen) zijn vaccins beschikbaar voor hepatitis B, tyfus, cholera, gele koorts, rabiës, griep, alsmede longontsteking en sepsis (bloedvergiftiging) door pneumokokken en meningokokken A/C.

De 'klassieke' vaccins bestaan uit verzwakte of gedode micro-organismen (virussen of bacteriën) of geïnactiveerde toxines die door bacteriën worden uitgescheiden. Het vaccin tegen hersenvliesontsteking door *Haemophilus influenzae* b is het eerste van een nieuwe generatie 'conjugaatvaccins' (combinatie van een bacterieel product van de Hib-bacterie en een eiwit van een ander vaccin). Daarnaast bestaat er nog 'passieve immunisatie' die plaats vindt door het toedienen van antistoffen, zoals het hepatitis A vaccin. De bestaande vaccins hebben verschillende nadelen. Zo kunnen bacteriën en virussen een 'gedaanteverwisseling' ondergaan, waardoor de antistoffen niet meer effectief zijn (antigene variatie) of de bacteriën en virussen kunnen ontsnappen aan de immuunrespons. Dit speelt bijvoorbeeld bij het griepvaccin en mogelijk bij kinkhoest.

Voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins speelt de grote vooruitgang die is geboekt op het gebied van de biotechnologie, de kennis van de micro-organismen die infectieziekten veroorzaken en hoe zij dat doen, en de kennis van de immunologie een belangrijke rol. Hiervan wordt onder meer op de volgende manieren gebruik gemaakt:

- conjugaatvaccins van polysaccharides aan eiwitten (met name voor pneumokokken) verder te ontwikkelen;
- vaccins te ontwikkelen, die erop gericht zijn de aanhechting van bacteriën aan gastheercellen te voorkomen (al toegepast bij dieren: opgewekte immuniteit in het darmkanaal voorkomt aanhechting van *Escherichia coli* bacteriën);
- mutaties te maken van virussen waardoor zij dusdanig verzwakt worden dat zij geen ziekteverschijnselen meer oproepen, maar nog voldoende lijken op het wilde type virus om vergelijkbare immuniteit op te wekken;
- afzonderlijke virale genen in bacteriën, gisten, insectencellen en onschuldige virussen tot expressie te brengen;
- stoffen die op peptiden lijken te ontwikkelen, maar die ongevoelig zijn voor proteolytische afbraak (door de proteolytische enzymen in de maag- en darmsappen).

Er worden nieuwe 'dragers' getest bij vaccins. Voorbeelden zijn membraanvesicles (het antigeen is onderdeel van een 'blaasje' afkomstig van de buitenlaag van bacteriën of virusdeeltjes) en microsferen (langzame vrijgifte van het antigeen door opname in kunstmatige bolletjes). Ook probeert men vaccinatiebestanddelen in eetbare planten en vruchten tot expressie te brengen.

De resultaten van DNA-vaccins vallen tot op heden tegen: antigenen komen nauwelijks tot expressie en antigeen-presentatie is zwak. De toediening gebeurt meestal via 'gene gun' waarmee DNA met relevante genen door de huid geschoten wordt. De resultaten van klinische trials met DNA-vaccinatie tegen griep en mazelen zijn recent positief gebleken. DNA-vaccinatie wordt gezien als een veelbelovende ontwikkeling.

De bestaande toedieningsroutes voor vaccins zijn de orale route en de intramusculaire inspuiting. Behalve de genoemde 'gene gun', wordt er gewerkt aan meerdere nieuwe toedieningsroutes, zoals de neusspray en pleisters op de huid. Tenslotte worden meer combinatievaccins ontwikkeld dan de reeds bestaande in het RVP, zoals een in de naaste toekomst te verwachten meningitisvaccin dat gericht is tegen drie ziekteverwekkers (Hib-bacterie, pneumo- en meningokokken).

Pas voor een deel van de infectieziekten, die vóórkomen in Nederland, zijn vaccins beschikbaar. Op dit moment worden vaccins ontwikkeld tegen een groot aantal infectieziekten die een hoge mortaliteit en/of morbiditeit met zich brengen. Het hoofdstuk geeft hiervan een overzicht.

3.1 Inleiding

Het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) van Nederland is een groot succes. De infectieziekten waartegen kinderen worden gevaccineerd zijn grotendeels verdwenen doordat de vaccinatiegraad heel hoog is (97%) en de meeste vaccins erg effectief zijn. Door de goede infrastructuur voor vaccinaties wordt vrijwel iedereen bereikt en van het belang van vaccinatie doordrongen. Anders ligt dit voor ziekten waartegen op hogere leeftijd kan worden gevaccineerd, zoals griep.

Dit hoofdstuk start met een korte bespreking van de 'klassieke' vaccins: voor welke ziekten zijn er op dit moment vaccins geregistreerd, hoe is vaccinatie op dit moment in Nederland geregeld, welke typen vaccins zijn er en welke problemen treden op bij de klassieke vaccins. Daarna vindt een bespreking plaats van belangrijke vorderingen in wetenschappelijke inzichten die van belang zijn bij het oplossen van problemen bij bestaande vaccins en het ontwikkelingen van nieuwe vaccins. Daarbij komen ook de verschillende 'dragers' aan de orde en de diverse bestaande en toekomstige toedieningsroutes. Tot slot wordt een overzicht gegeven van infectieziekten, waarvoor op kortere of langere termijn naar verwachting een vaccin kan worden ontwikkeld. Er wordt geen aandacht besteed aan vaccins tegen nieuwvormingen en chronische ziekten. Actieve immunisaties zijn hiervoor meestal niet geschikt en daarom valt deze benadering buiten dit hoofdstuk. Ook wordt geen aandacht gegeven aan vaccins in ontwikkeling tegen parasitaire infecties (malaria bijvoorbeeld), omdat deze vaccins voor Nederland niet relevant zijn.

Door het beschikbaar komen van antibiotica en andere anti-microbiële middelen is in de bacteriële vaccinontwikkeling lange tijd betrekkelijk weinig geïnvesteerd. Doordat steeds meer ziekteverwekkers van infectieziekten resistent zijn geworden tegen vele antibiotica is de belangstelling voor preventie door vaccinatie wereldwijd sterk toegenomen. Vaccinontwikkeling is zo veel omvattend, dat het niet alleen een zaak voor Nederland is, maar alleen in internationaal verband gezien kan worden. Ook door het internationaal reizigersverkeer neemt het internationale belang van vaccinatie toe. Deze reizigers kunnen in aanraking komen met infectieziekten die in Nederland niet meer voorkomen en met ziekten waartegen in Nederland niet wordt gevaccineerd. De reizigers worden via reisorganisaties geadviseerd zich zo nodig te laten hervaccineren (difterie-tetanus-polio bijvoorbeeld) of te laten inenten tegen infecties die elders voorkomen (tyfus bijvoorbeeld).

Voordat de minister in Nederland besluit een nieuw vaccin in het RVP op te nemen, wordt door de Gezondheidsraad een advies hierover uitgebracht. Alleen geregistreerde vaccins kunnen worden ingevoerd. Van oudsher was het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de registratie-autoriteit in Nederland, maar meer en meer wordt registratie een Europese zaak, waarover de European Medicines Evaluation Agency (EMEA) beslist (zie ook *hoofdstuk 1 in deel B*). Vaccins die door de EMEA en het CBG zijn geregistreerd mogen in Nederland worden toegediend onder de voorwaarden die daarvoor gelden. Aangezien echter de meeste landen een eigen vaccinatieschema hebben en een eigen RVP is een Europese standaardisatie nog ver weg.

3.2 De klassieke vaccins

De eerste experimenten met vaccinatie werden in 1796 uitgevoerd door Jenner, waarbij hij mensen met koepokken besmette om pokkeninfectie bij mensen te voorkomen. Dit is de oudste vorm van vaccinatie. Deze vorm van vaccinatie was zo effectief dat dit vaccin lange tijd gebruikt is. Later werd overgegaan op vaccinia totdat pokken in 1979 als uitgeroeid kon worden beschouwd. Voor het pokkenvaccin werd dus gebruik gemaakt van levende virussen die verwant zijn aan het menselijk pokkenvirus, maar die bij mensen geen ziekte veroorzaken. *Tekstblok 3.1* omschrijft een aantal belangrijke begrippen bij vaccinontwikkeling.

In Nederland wordt vaccinatie uitgevoerd binnen het RVP. Ieder kind kan worden ingeënt tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio (DKTP- en DTP-vaccin), alsmede tegen bof, mazelen en rode hond (BMR-vaccin) en sinds kort tegen hersenvliesontsteking door *Haemophilus influenzae* type b (Hib vaccin). Behalve de RVP-vaccins worden in Nederland vaccins tegen hepatitis B, tyfus, cholera, gele koorts, rabiës (hondsdolheid), griep, longontsteking en sepsis (bloedvergiftiging) door pneumokokken toegediend aan risicogroepen voor de betreffende ziekte.

De klassieke vaccins bestaan meestal uit verzwakte (geattenueerde) micro-organismen (virussen of bacteriën), gedode micro-organismen of geïnactiveerde toxines die door bacteriën worden uitgescheiden. De difterie- en tetanuscomponenten zijn toxoïd vaccins, het traditionele kinkhoest-vaccin bestaat uit geïnactiveerde hele bacteriën, het polio-vaccin is een geïnactiveerd viruspreparaat en de BMR-vaccins bestaan uit levende, verzwakte virussen. Hoewel deze vaccins volgens de huidige inzichten niet altijd erg goed gedefinieerd zijn, zijn ze veilig en bieden ze in het algemeen een uitstekende bescherming tegen ziekte. Door deze vaccinaties wordt een groot aantal sterfgevallen en ernstig gehandicapten voorkomen. Door de hoge vaccinatiegraad in Nederland komen deze infectieziekten bijna niet meer voor. Vaccinatie op zeer jonge leeftijd is nodig om tijdig beschermende immuniteit te bereiken.

Het meest recent ingevoerde vaccin - tegen ziekten door *Haemophilus influenzae* type b (Hib) - is het eerste van een nieuwe generatie. Het vaccin bestaat uit een combinatie van een bacterieel product van de Hib-bacterie en een eiwit van een ander vaccin (een conjugaatvaccin). Deze chemische koppeling van twee componenten heeft als resultaat dat de immuniteit sterker wordt dan met de Hib-component alleen en dat immunologisch geheugen tegen Hib wordt opgebouwd.

Tekstblok 3.1: Belangrijke begrippen bij vaccin-ontwikkeling.

Adjuvantia: hulpstoffen, waarin het eigenlijke vaccin is 'verpakt'. In de huidige vaccins worden alleen aluminiumzouten toegestaan. Adjuvantia verhogen de immunogeniteit van een vaccin.
Immunogeniteit: het vermogen van een antigeen om beschermende afweerreactie op te wekken.
Antigenen: afweerreacties oproepende componenten.
Conjugaatvaccins: vaccins bestaande uit polysacchariden van bacteriën die chemisch aan een eiwit zijn gekoppeld.
Correlaten voor bescherming: laboratoriumparameters om de effectiviteit van vaccins te bepalen.
Mucosale immuniteit: immuniteit op de slijmvliezen.
Virulentie: mate van ziekmakend vermogen van micro-organismen.

Tekstblok 3.2: Antigene variatie bij kinkhoest.

Van antigene variatie is bijvoorbeeld sprake bij *Bordetella pertussis*, de bacterie die kinkhoest veroorzaakt. Ondanks vaccinatie komt kinkhoest nog steeds voor, ook al is dit veel minder dan voor de invoering van het vaccin. Deze bacterie heeft een 'ontsnappingsroute' gevonden doordat de twee antigenen van deze bacterie (de gifstof Pertussis toxine en het bacteriemembraaneiwit pertactin) van aminozuursamenstelling zijn veranderd. Daarmee is ook de antigene werking veranderd. Van pertactin, dat aanhechting van de bacterie aan het slijmvlies van de neuskeelholte verzorgt, zijn inmiddels vier nieuwe varianten bekend. Gebleken is dat de bacterie halverwege de jaren 80 met zijn gedaanteverwisseling is begonnen. Als antwoord op de antigene variatie kan introductie van een nieuwe vaccinstam helpen. Het advies van de Gezondheidsraad over kinkhoestvaccinatie beveelt aan a-cellulaire vaccins te introduceren (verschijnt binnenkort). Die houden echter geen rekening met antigene variatie. In hoeverre dit een bezwaar is zal moeten blijken als er internationaal meer ervaring met dergelijke vaccins is opgedaan.

Al deze vaccins zijn bedoeld om het immuunsysteem te stimuleren door bewuste blootstelling aan antigenen (virussen, bacteriën, virale en bacteriële componenten), teneinde langdurige bescherming tegen infectie te verkrijgen (actieve immunisatie). Van passieve immunisatie is sprake indien antistoffen worden toegediend. Het hepatitis A vaccin voor reizigers is daarvan een voorbeeld.

Bij de keuze van antigenen voor een vaccin moet rekening worden gehouden met een aantal biologische variabelen van antigenen: inductie van lage en kortdurende immuniteit, optreden van antigene variatie en drift (de antigenen veranderen waardoor de antistoffen niet meer effectief zijn) en ontsnapping aan de immuunrespons. Antigene variatie is een probleem bij meningokokken, influenza en kinkhoest (zie *tekstblok 3.2*).Vele virussen ontsnappen aan het immuunsysteem zoals bijvoorbeeld herpes, cytomegalovirus en humaan papillomavirus. Een lage en kortdurende immuniteit treedt met name op bij polysaccharide vaccins.

Door verslechterende economische en sociale omstandigheden in bepaalde gebieden kunnen de 'oude' infectieziekten geherintroduceerd worden (zoals al gebeurd is met difterie in Rusland). Het is denkbaar dat die ziekten ook Nederland bereiken.

Voor de oplossing van problemen met bestaande vaccins en voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins speelt de grote vooruitgang die is geboekt op het gebied van de biotechnologie, de kennis van infectieziekten, de micro-organismen die deze ziekten veroorzaken en hoe zij dat doen, en de kennis van de immunologie een belangrijke rol. De volgende paragraaf belicht in grote lijnen deze toegenomen kennis en de wijze waarop hiervan gebruik wordt gemaakt bij het verbeteren van bestaande vaccins en het ontwikkelen van nieuwe vaccins. Bij de ontwikkeling van vaccins wordt op dit moment meer en meer van een 'rational design' uitgegaan.

3.3 Biotechnologische ontwikkelingen

Voor het zoeken naar nieuwe vaccins zijn de volgende ontwikkelingen van belang.

Biotechnologie van bacteriële virulentiefactoren

De kennis van infecties en de bacteriële componenten die daarvoor verantwoordelijk zijn, is enorm toegenomen in de laatste 15 jaar:

- Vele componenten zijn geïdentificeerd waarmee bacteriën zich hechten aan gastheercellen om zich te onttrekken aan afvoermechanismen zoals speekselvloed, urinestroom en darmperistaltiek. In de diergeneeskunde wordt van deze kennis gebruik gemaakt. Een vaccin bestaande uit hechtingsfactoren wordt toegediend via het voedsel, onder meer aan biggen. De opgewekte immuniteit in het darmkanaal van de biggen voorkomt aanhechting van de *Escherichia coli* bacteriën en daarmee infectie. Het a-cellulaire kinkhoestvaccin bij de mens bevat ook hechtingsfactoren.
- Veel is bekend geworden over de structuur en functie van allerlei bacteriële toxinen en hun rol in infectieprocessen. Die kennis wordt benut om verbeterde en nieuwe vaccins te maken waarbij de toxinewerking is uitgeschakeld zonder de immunogeniciteit te verminderen. De moleculaire biologie heeft zeer bijgedragen aan dit onderzoek doordat hiermee de samenstelling van de virulentiefactoren en het voorkomen bij verschillende bacteriën eenvoudig en eenduidig kan worden vastgesteld. Door het nu in grote aantallen beschikbaar komen van de genoomanalysen van dienovereenkomstig vele bacteriën kunnen bovendien voorspellingen worden gedaan ten aanzien van virulentie-eigenschappen.
- De moleculaire biologie is ook van groot belang om gericht mutaties aan te brengen in virulentiegenen, zoals genen die coderen voor toxines, om daarmee niet-toxische vaccincomponenten te maken, die wel immunogeen zijn en dus in staat toxine-neutraliserende immuniteit te induceren. Pertussis toxine, een van de componenten van het acellulaire kinkhoestvaccin is een voorbeeld van zo'n product.

Biotechnologie van virussen

Ook hier is de moleculaire biologie behulpzaam:

- De DNA- en RNA-sequenties van de genomen van een groot aantal pathogene virussen zijn opgehelderd, vele genproducten zijn geïdentificeerd en van hun rol in het infectieproces is veel bekend. Deze kennis wordt gebruikt om door mutatie verzwakte virussen te maken, die geen ziekteverschijnselen meer oproepen, maar nog voldoende lijken op het wilde type virus om vergelijkbare immuniteit op te wekken. De gedachtengang hierbij is dat na een natuurlijke infectie veelal een levenslange bescherming tegen herinfectie met hetzelfde virus ontstaat. Verzwakte virussen vormen onder andere de basis voor de huidige polio-, mazelen- en griepvaccins. Verzwakte virusvaccins wekken niet alleen antistoffen op, maar ook specifieke cytotoxische T-cellen die een belangrijke rol spelen in het opruimen van met virus geïnfecteerde cellen. Daarnaast worden genen van virussen in onschuldige virussen gekloneerd om vaccinstammen zonder risico van bijwerkingen te maken.

- Van virussen worden allerlei afgeleide preparaten gemaakt voor vaccindoeleinden. De biochemie heeft zich zover ontwikkeld, dat scheidings- en zuiveringsmethoden ruimschoots voorhanden zijn om onderdelen van virussen als vaccin te kunnen gebruiken. Een voorbeeld is een van de vaccins die tegen respiratory syncytial virus (RSV) worden ontwikkeld. Dat experimentele vaccin bestaat uit 'virus-like particles' (VLP). Afzonderlijke virale genen kunnen tot expressie worden gebracht in bacteriën, gisten en insecten om het virale gen afzonderlijk te bestuderen, het genproduct in grote hoeveelheid aan te maken, virus-achtige niet infectieuze partikels te maken en virale (glyco)eiwitten te veranderen. Voor een RSV-vaccin is het bijvoorbeeld belangrijk het G-glycoproteïne te veranderen om dat deel kwijt te raken, dat verantwoordelijk gehouden wordt voor pathologie.

Peptidechemie van antigenen

- Synthetische peptiden (afgeleid van virale eiwitten) worden uitgetest als vaccincomponenten om het immuunsysteem te stimuleren. Voor bacteriële vaccins is dit nog een vrijwel braakliggend terrein. De peptide-technologie is zover ontwikkeld, dat peptiden bestaande uit zo'n 22 aminozuren, ruimschoots voldoende om antistoffen op te wekken, nauwkeurig, snel en in grote hoeveelheden zijn te produceren. Peptidevaccins hebben onder andere toepassing gevonden voor de preventie van zwangerschappen bij dieren.
- Een van de problemen met peptiden is dat zij gevoelig zijn voor proteolytische enzymen in het lichaam. Dit speelt het duidelijkst bij orale vaccins, die de maag- en darmsappen moeten overleven, maar ook elders in het lichaam komen proteolytische enzymen voor. Dit probleem geldt voor eiwitten in het algemeen. Voor peptden die maar een of enkele epitopen bevatten, leidt een proteolytische knip tot volledig verlies van immunogeniteit, terwijl er bij eiwitantigenen meestal zoveel epitopen zijn dat er altijd wel een paar intact blijven bij proteolyse. In de organische chemie is echter het nieuwe vakgebied van de peptidomimetica tot ontwikkeling gekomen. Dit zijn stoffen die op peptiden lijken qua structuur, maar die ongevoelig zijn voor proteolytische afbraak. Een groot nadeel van peptide-antigenen is dat zij meestal niet dezelfde conformatie hebben als in het eiwitantigeen waarvan zij zijn afgeleid. Hierdoor zijn de antistoffen na inspuiten niet effectief. Peptiden zijn ook vrij zwak immunogeen. Door peptiden aan een dragereiwit te koppelen kan de immunogeniteit worden verbeterd.

Biotechnologie gericht op het immuunsysteem

De grote toename van kennis van de immunologie heeft ertoe geleid, dat een aantal mogelijkheden ter beschikking staat om de immuunreactiviteit te beïnvloeden.

- Afhankelijk van het soort micro-organisme en de infectieziekte zijn er grote verschillen in de gewenste soort immuniteit. In het algemeen speelt T-cel afhankelijke immuniteit een belangrijke rol in de bescherming tegen virale infecties en infecties door intracellulaire bacteriën zoals de tuberkel bacterie.

- Voor bacteriën die sepsis en meningitis veroorzaken doordat zij zich in het bloed extracellulair vermenigvuldigen (Hib bijvoorbeeld), zijn specifieke IgG antistoffen van groot belang. Op de slijmvliezen worden IgA antistoffen gemaakt (bijvoorbeeld bij cholera). Voor de vorming van antistoffen zijn specifieke B-cellen nodig.
- Nadat antigenen door antigeen-presenterende cellen (macrofagen, dendritische cellen, etc.) zijn herkend, worden zij opgenomen en verwerkt (processing) om uiteindelijk op het oppervlak van die cellen gepresenteerd te worden aan T-cellen. Van deze kennis wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt om de immuunrespons tegen T-cel onafhankelijke antigenen, zoals polysacchariden, te veranderen in een T-cel afhankelijkheid, een noodzakelijke eis voor het induceren van immunologisch geheugen. Polysacchariden worden T-cel afhankelijke antigenen door deze chemisch te koppelen aan eiwitten, omdat de polysacchariden dan via eiwitten kunnen worden gepresenteerd. Welk onderdeel van een bacterie of virus wordt gepresenteerd kan tegenwoordig vastgesteld worden omdat de technieken (nucleair magnetic resonance en massaspectrometrie) daarvoor gevoelig en specifiek genoeg zijn geworden. Naar verwachting zal verder onderzoek op dit gebied een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van specifieke immuunresponsen.
- Het koppelen van antigenen biedt vele mogelijkheden. Zo blijkt dat door koppeling van eiwitten aan sub-units van choleratoxine of *Escherichia coli* enterotoxine specifiek de mucosale immuunrespons gestimuleerd kan worden. Dit koppelen kan zowel genetisch als chemisch worden gedaan.

3.4 Nieuwe presentatievormen en adjuvantia

Dit is het werkterrein van de farmacologie. Naast de bestaande presentatievormen (verzwakte en gedode bacteriën en virussen) wordt een grote variëteit aan toedieningsvormen getest bij vaccins:

- membraanvesicles: het antigeen is onderdeel van een ‘blaasje’ afkomstig van de buitenlaag van bacteriën of virusdeeltjes;
- liposomen: het antigeen wordt ingebouwd in kunstmatig verkregen blaasjes;
- lipopeptiden: het eiwitantigeen wordt voorzien van een vetzuurstaart;
- ISCOMS: inbouw van antigeen in immuun stimulerende complexen;
- microsferen: kunstmatige bolletjes waarin het antigeen wordt opgenomen. Hiermee kan worden bereikt dat het antigeen langzaam vrijkomt (beter voor immuunreactie).

Nieuwe adjuvantia

Adjuvantia zijn eveneens van invloed op de immuunrespons. Omdat aluminiumzouten nauwelijks ‘cell-mediated immunity’ (CMI) stimuleren wordt gezocht naar nieuwe adjuvantia. Inmiddels is een aantal nieuwe adjuvantia in fase 1 studies getest op toxiciteit. Adjuvantia die getest (gaan) worden voor toepassing in vaccins voor humaan gebruik zijn:

- deeltjesvormende adjuvantia: water/olie emulsies, olie/water emulsies, calciumzouten;
- oplosbare adjuvantia: Muramyl-dipeptide, MF59 (Levine et al., 1997).

Levende vectoren

Het gebruik van levende vectoren staat al jaren in de belangstelling. Met levende vectoren wordt het voordeel van een verzwakt micro-organisme als vaccin gecombineerd met de mogelijkheden van de moleculaire biologie om in die vector een gewenst antigeen tot expressie te brengen. De vectoren zijn in het algemeen veilig. *Salmonella* wordt veel gebruikt voor dit doel, maar bijvoorbeeld ook het adenovirus. In *Salmonella* kunnen verschillende genen tot expressie gebracht worden.

Vaccins in eetbare planten

Een andere nieuwe ontwikkeling is dat vaccinbestanddelen in eetbare planten tot expressie worden gebracht. Er zijn verschillende mogelijkheden die ieder voor- en nadelen hebben. In aardappelen zijn nu de B-subunit van *E.coli* hitte labiel enterotoxine en het Norwak virus capside proteïne (beide betrokken bij enteritis: darmslijmvliesontsteking) immunogeen gebleken. Muizen die deze aardappelen te eten kregen vertoonden een lokale immuunrespons tegen het gekloneerde antigeen. Het onderzoek zal zeker in de komende jaren worden voortgezet met andere plantensoorten. Planten en vruchten die rauw gegeten worden, zoals bijvoorbeeld bananen, hebben het voordeel dat het antigeen niet gedenatureerd raakt door het koken.

3.5 DNA-vaccins

DNA-vaccins staan sterk in de belangstelling. Het aantrekkelijke van DNA-vaccinatie is dat een DNA-molecuul zonder uiteinden (circulair) met relevante genen direct ingespoten kan worden, waardoor het DNA in cellen terechtkomt. Die cellen gaan vervolgens antigeen maken waarmee het immuunsysteem gestimuleerd wordt. Het voordeel van deze benadering boven die van de klassieke vaccins is, dat niet voor ieder vaccin een specifieke technologie van bereiding nodig is. In alle gevallen is DNA het werkzame bestanddeel. De toediening kan veilig plaatsvinden, er is geen risico voor infectie en biologische restricties zijn beperkt. De immuunrespons is voornamelijk cellulair. Specifieke problemen zijn dat antigenen nauwelijks tot expressie komen en antigeen-presentatie zwak is. Dat betekent dat de presentatievorm van het DNA-vaccin nog niet ideaal is. Positieve resultaten zijn met name verkregen met vaccinatie tegen het influenzavirus, de verwekker van griep. DNA-vaccinatie induceerde zelfs bescherming tegen influenza typen die niet in het vaccin zaten (kruisbescherming gericht tegen geconserveerde delen van het virus). Dergelijke kruisbescherming wordt met de gebruikelijke vaccins niet gevonden waardoor ieder jaar een nieuw vaccin nodig is. De bescherming werd waargenomen ongeacht de toedieningsroute (gene gun waarmee DNA door de huid geschoten wordt, intramusculaire injectie en verschillende andere routes). Na een jaar werd nog steeds een cytotoxische T-cel respons waargenomen tegen influenza. Het blijkt ook mogelijk verschillende DNA-vaccins tegelijk succesvol in te brengen. Dit heeft vooral nut bij vaccinatie tegen complexe micro-organismen zoals protozoa (malaria bijvoorbeeld), als immuniteit tegen verschillende componenten gericht moet zijn. DNA-vacci-

natie is dus een veelbelovende benadering voor de toekomst. Op dit moment wordt een aantal klinische trials verricht.

3.6 Nieuwe toedieningsroutes

Er zijn in het algemeen twee verschillende immunisatieroutes voor vaccins: de orale vaccin route en de intramusculaire inspuiting. Bijna alle vaccins worden momenteel intramusculair ingespoten, omdat dit effectief is en meestal tot langdurige bescherming leidt. Het voordeel van de orale route is dat gemakkelijker en met minder risico is uit te voeren dan de inspuiting. Nadelen zijn dat de werkingsduur meestal korter is, er veel meer vaccin moet worden toegediend dan bij injectie en de kans op immunologische tolerantie aanwezig is.

Er wordt gewerkt aan andere toedieningsroutes, zoals de neusspray met aerosolen voor het griepvaccin. Hierbij wordt een stof toegevoegd, choleratoxine B of *E.coli* entertoxine B, die plaatselijk een afweerreactie teweegbrengen, waardoor ook infecties van de bovenste luchtwegen kunnen worden voorkómen. De toxiciteit van deze stoffen is echter nog een probleem waardoor toepassing bij de mens op zich laat wachten

De toediening van DNA-vaccins is meestal door middel van gene gun, waarmee het DNA in beschadigde huidcellen geschoten wordt.

De allernieuwste toedieningsroute is pleisters op de huid. Verscheidene vaccins kunnen via die weg worden toegediend. Het idee hierachter is dat in de speciale pleisters het vocht met de vaccincomponenten direct tussen de huidcellen diffundeert. Choleratoxine B wordt in deze technologie als adjuvant gebruikt.

3.7 Combinatievaccins

Hoe meer vaccins effectief blijken, des te meer ligt het voor de hand combinatievaccins toe te dienen. Op dit moment worden difterie, kinkhoest, tetanus en polio tegelijk gegeven. Ook bof, mazelen en rode hond vaccins worden gecombineerd. In de naaste toekomst is te verwachten dat een meningitis vaccin beschikbaar komt, waarin de Hib component, een multivalent pneumokokken conjugaat en een meningokokken vaccin gecombineerd kunnen worden toegediend. Bij het samenstellen van combinatievaccins moet steeds weer onderzocht worden of de combinatie minstens even goed beschermt als de afzonderlijke componenten en er geen bijwerkingen ontstaan. Dit vereist enerzijds goed effectiviteitsonderzoek en interferentieonderzoek, maar ook het vaststellen van betrouwbare correlaten voor bescherming. Met deze correlaten kunnen omvangrijke fase 3 klinische studies worden voorkomen (als deze sowieso nog mogelijk zijn).

3.8 Van idee naar geregistreerd product en postmarketing surveillance

De tijd die nodig is om een nieuw vaccin te ontwikkelen wordt bijna altijd onderschat. De stap van eerste idee tot en met een eerste test waaruit indicaties voor bescherming in proefdieren blijken, is de minst tijdrovende (een aantal jaren). De ontwikkeling van een commercieel farmaceutisch product vereist een aantal activiteiten, die pas gestart worden als er een realistisch beeld is gevormd van het uiteindelijke product. Dit is een moeilijke, tijdrovende maar uiterst belangrijke fase. In deze fase moet veel toegepast onderzoek worden verricht om de kritische onderdelen van de toekomstige vaccinbereiding vast te stellen, met name met betrekking tot de exacte structuur van antigenen, methoden van antigeenproductie, acceptabele adjuvantia en immunologische parameters die tevens als correlaten voor bescherming kunnen gelden. Van al deze zaken is het succes of falen van het project afhankelijk. Voor ziekten waarvan niet bekend is hoe bescherming kan worden bereikt, zoals chronische virusinfecties en vele parasitaire ziekten, kan het vele jaren duren voordat veelbelovende vaccinkandidaten ontwikkeld kunnen worden tot een commercieel product. Het ontwikkelingstraject wordt nu ruwweg geschat op 12 jaar: preklinisch ontwikkelingstraject 2 - 4 jaar; klinische studies 5 - 7 jaar; registratie 2 - 3 jaar.

3.9 Vaccinontwikkelingen voor ziekten genoemd in de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997

In de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) uit 1997 zijn de meest voorkomende infectieziekten in Nederland beschreven en waar mogelijk gekwantificeerd (Maas et al., 1997). Pas voor een deel van deze ziekten zijn vaccins beschikbaar. Hiervoor is een aantal oorzaken aan te geven. De technologie is vaak nog niet voldoende ontwikkeld, het is onvoldoende duidelijk tegen welk micro-organisme gevaccineerd moet worden, er is risico voor bijwerkingen of het is niet duidelijk hoe bescherming verkregen wordt. In het verleden zijn prioriteiten gegeven aan vaccins ter bescherming tegen infecties met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Op dit moment worden vaccins ontwikkeld tegen een zeer groot aantal infectieziekten.

Hierna wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken van huidige en toekomstige vaccinatiemogelijkheden voor de verschillende infectieziekten.

Hersenvliesontsteking

Bacteriële hersenvliesontsteking wordt vrijwel volledig veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken en meningokokken. Een vaccin bestaande uit *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide gekoppeld aan een eiwit (tetanus toxoïd in het in Nederland toegediende vaccin) geeft uitstekende en langdurige bescherming.

De meest geïsoleerde verwekker is de meningokok. Er zijn verschillende meningokokken vaccins geregistreerd, bestaande uit polysacchariden. In kinderen, de belangrijkste doelgroep, dragen die vaccins onvoldoende bij tot langdurige bescherming. Binnen enkele jaren zullen vaccins geregistreerd zijn, bestaande uit conjugaten van groep A en C polysaccharide aan eiwit. Daarmee is in Nederland een klein deel van de meningokokken meningitis gevallen te voorkomen op een wijze die analoog is aan de bescherming door het Hib vaccin. Echter, meer dan 80% van alle meningokokken infecties (hersenvliesontsteking en sepsis) wordt door meningokokken groep B veroorzaakt. Het groep B polysaccharide is erg zwak immunogeen en daarom minder geschikt als vaccin. Daarom worden voor deze vorm van meningitis vooral eiwitvaccins ontwikkeld. Het meest veelbelovend en het dichtst bij toepassing is een vaccin bestaande uit membraanvesicles met PorA eiwitten van de meest voorkomende typen. Voor Nederland kan een vaccin bestaande uit vesicles met 6 PorA eiwitten theoretisch 80% dekking van alle meningokokken infecties bieden. Met dit vaccin worden in de komende 5 jaar resultaten van klinische beschermingsstudies verwacht. Daarnaast wordt preklinisch onderzoek verricht aan andere eiwitten en lipopolysaccharide antigenen.

Pneumokokken veroorzaken ongeveer een kwart van alle bacteriële hersenvliesontstekingen in de Westerse wereld, maar zijn ook een belangrijke oorzaak van bovenste en lagere luchtweginfecties. Er komen 90 typen pneumokokken voor, waarvan er 7 ongeveer 80% van de infecties veroorzaken. Een geregistreerd vaccin bestaande uit 23 verschillende polysacchariden is slecht immunogeen in de doelgroep als geheel, omdat vooral in kinderen geen geheugen immuniteit wordt geïnduceerd zoals dat voor de meeste polysaccharide vaccins geldt (T-cel onafhankelijke antigenen). Er worden door verscheidene vaccinproducenten conjugaatvaccins voor pneumokokken gemaakt. Een conjugaatvaccin bestaande uit 7 typen is geregistreerd in de Verenigde Staten en zal naar verwachting in het voorjaar van 2001 in Europa zijn geregistreerd.

Omdat er aanwijzingen zijn dat er verschuivingen in het voorkomen van typen optreden, wordt ook aan eiwitvaccins tegen pneumokokken gewerkt, omdat de eiwitcomponenten minder variabel zijn. Deze eiwitvaccins zouden ook bescherming kunnen bieden tegen de typen die niet in de polysaccharide conjugaat-vaccins zijn vertegenwoordigd.

Zowel voor pneumokokken als meningokokken geldt dat deze bacteriën voorkomen in de nasofarynx (neuskeelholte) van de mens zonder ziektes te veroorzaken. Uitroeien van deze bacterie betekent dus dat ook op de slijmvliezen van de luchtwegen een zodanige immuniteit bereikt moet worden dat deze bacteriën verdwijnen. Conjugaatvaccins lijken dit tot op zekere hoogte te kunnen. Meer gericht wordt gewerkt aan vaccins waarmee het hechten en binnendringen van de bacterie in de nasofarynx wordt voorkomen.

Sepsis

Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* type b en meningokokken veroorzaken niet alleen meningitis, maar zij zijn ook belangrijke verwekkers van sepsis. Andere veel voorkomende verwekkers van sepsis zijn *Escherichia coli*, meestal in aansluiting op een urineweg- of galblaasinfectie, *Streptococcus pyogenes* na een faryngitis (keelontsteking) en *Staphylococcus aureus* door binnenkomst via een wond. Tegen geen van deze drie bacteriën is een effectief vaccin ontwikkeld, hoewel inmiddels veel bekend is over

immunogenen van deze bacteriën. Er is vooral behoefte aan mucosale immuniteit tegen *Escherichia coli* en *Streptococcus pyogenes,* omdat een lokale infectie aan de sepsis voorafgaat. Door de variabiliteit van de antigenen en de problemen om goede mucosale immuniteit te bewerkstelligen zullen vaccins niet snel beschikbaar zijn.

Voor *Staphylococcus aureus* zijn immunogeniciteitsstudies met polysaccharide vaccins uitgevoerd in hemodialyse patiënten, maar de resultaten zijn nog teleurstellend. Er is nog onduidelijkheid over de beschermingsmechanismen. Daarom zullen vaccins tegen deze infecties voorlopig niet geregistreerd worden.

Infecties van de bovenste en lagere luchtwegen, waaronder longontsteking

Aangezien dergelijke infecties veel voorkomen en een belangrijke doodsoorzaak zijn wordt hieraan internationaal prioriteit gegeven. Tot de belangrijke bacteriële verwekkers van deze infecties behoren de pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis* en *Bordetella pertussis*. Vaccins tegen pneumokokken, *Haemophilus influenzae* en *Staphylococcus aureus* zijn hierboven besproken.

Virale verwekkers zijn voornamelijk respiratoir syncytieel virus (RSV), influenza virus, rhinovirus, coronavirus, adenovirus en para-influenza virus. RSV-vaccins zijn niet geregistreerd. De ontwikkeling wordt sterk geremd doordat in de zestiger jaren formaline geïnactiveerd virus meer sterfgevallen veroorzaakte dan in de controlegroep onder personen die alsnog een RSV-infectie kregen. Het vaccin induceert veel antistoffen tegen het F-eiwit, maar deze hebben een lage virus neutraliserende werking. Doordat het vaccin intramusculair werd toegediend, wordt weinig IgA respons geïnduceerd.

Vaccins tegen ongekapselde *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, en *Pseudomonas aeruginosa* verkeren nog in het preklinisch stadium. De keuzes van de antigenen en de gewenste beschermingsmechanismen zijn nog niet duidelijk, hoewel vrij veel bekend is van de pathogenese van infecties door deze bacteriën. Het is vooral van belang wegen te vinden om de chronische lagere luchtweginfecties (in astma/COPD-patiënten) die door deze bacteriën worden veroorzaakt, te voorkomen omdat deze infecties leiden tot veel ziekteverzuim en invalidatie.

Kinkhoest

Tegen *Bordetella pertussis* infecties (kinkhoest) bestaat al jaren een geïnactiveerd bacterieel celvaccin, waarmee een redelijke bescherming wordt verkregen. *(zie ook tekstblok 3.2)*. Het vaccin heeft als belangrijkste nadelen, dat het bijwerkingen geeft en een beperkte stabiliteit heeft. Door kennis van de virulentiefactoren zijn acellulaire vaccins ontwikkeld van verschillende samenstelling. In ieder geval is het pertussis toxine een belangrijk bestanddeel van het vaccin, omdat met een afgeleid toxoïd bij meer dan 70% van kinderen bescherming is aangetoond. Door toevoegen van andere componenten worden hogere beschermingspercentages bereikt. Verschillende acellulaire vaccins worden toegepast, maar op dit moment nog niet in Nederland.

Tuberculose

Reeds lang wordt in grote delen van de wereld tegen tuberculose gevaccineerd met behulp van BCG. BCG is een levend vaccin van *Mycobacterium bovis*. Deze bacterie is niet pathogeen voor de mens. Het vaccin is stabiel en goedkoop, maar de bescherming is ongeveer 50%. Een bijkomend nadeel van vaccinatie is dat de Mantoux-reactie niet meer bruikbaar is voor diagnose. Vaccinontwikkelingen zijn gericht op het induceren van T-cel afhankelijke immuniteit, omdat de bacterie intracellulair overleeft. Ondanks vele inspanningen gedurende vele jaren zijn er nog geen kandidaat-vaccins geschikt voor testen in klinische studies.

De ontwikkelingen zijn er onder andere op gericht verzwakte stammen van *M. tuberculosis* te maken door mutaties aan te brengen in genen nodig voor de groei en in virulentie-genen, en verder op sub-unit vaccins bestaande uit een groot aantal antigenen uit de cultuurvloeistof van de bacteriële kweek, oppervlakkig gelegen lipoproteïnen en intracellulaire eiwitten. Door toepassen van adjuvantia wordt getracht de immuunrespons te versterken en cytotoxische T-cel responses te induceren.

Influenza

Van de virale verwekkers van lagere luchtweginfecties zijn influenza en RSV het belangrijkst. Tegen influenza krijgen risicogroepen jaarlijks een vaccin aangeboden voordat de piek van de ziekte ontstaat (najaar). Influenza immuniteit wordt bepaald door de twee oppervlakte-eiwitten HA (haemagglutinine) en NA (neuraminidase). Van beide eiwitten komen vele subtypen voor (14 HA, 9NA). Van jaar tot jaar kunnen verschillende stammen circuleren en daarom biedt de immuniteit verkregen tijdens de vorige uitbraak bijna geen bescherming. Vaccins tegen influenza beschermen alleen tegen het type waarvan het vaccin is gemaakt. Zo gauw duidelijk begint te worden welk type de volgende uitbraak waarschijnlijk veroorzaakt wordt de productie van dat type-specifieke vaccin in hoog temp uitgevoerd. Er wordt gebruik gemaakt van een al bestaand vaccin of er worden reassortanten gemaakt van de basisstam H1N1 door de type-specifieke HA en NA genen erin te brengen (reassorteren). Voor de productie van dit vaccin worden verschillende biotechnologische verbeteringen uitgetest. Daarnaast wordt gewerkt aan de ontwikkeling van geattenueerde virus-vaccins door koude aanpassing en door gendeleties met behulp van recombinant-DNA-technieken en zijn er ontwikkelingen met betrekking tot DNA-vaccinatie. De respons is kortdurend bij ouderen, de belangrijkste doelgroep en de bescherming is voornamelijk antistof-afhankelijk. Bescherming bij zeer jonge kinderen is onbevredigend. Er is gepoogd een universeel influenzavaccin te ontwikkelen, maar de resultaten zijn nog steeds niet succesvol, alhoewel het nog vrij vroeg is voor harde uitspraken.

Parainfluenza virus-vaccins bevinden zich nog in het preklinisch stadium. Het is niet waarschijnlijk dat vaccins leiden tot immuunpathologie. Er wordt gewerkt aan sub-unit formuleringen en geattenueerde virussen als vaccin.

Infecties van het maag-darmkanaal

Infecties van het maag-darmkanaal zijn de belangrijkste doodsoorzaak in de wereld. Zowel bacteriële als virale verwekkers zijn van belang, maar epidemieën hebben voornamelijk een bacteriële etiologie. De belangrijkste verwekkers zijn de bacteriesoorten *Salmonella, Vibrio cholerae, Shigella, Yersinia, Escherichia coli, Campylobacter,* rotavirus en recent onderkend de bacterie *Helicobacter pylori.*

Hitte geïnactiveerd en fenol gestabiliseerd *Salmonella typhi*-vaccin beschermt tot 7 jaar tegen de ziekte. Dit vaccin is inmiddels grotendeels vervangen door de levende orale vaccinstam Ty21a. Dit vaccin induceert langdurig bescherming en zowel humorale als cellulaire immuniteit, waartoe drie doses zijn vereist. Het vaccin is veilig en wordt goed getolereerd. Deze eigenschappen maken de vaccinstam geschikt als vector voor expressie van allerlei antigenen voor mucosale toediening. Aan verbetering van de verzwakte stam wordt nog steeds gewerkt om de immunogeniciteit te verhogen. Daarvoor worden de genen voor virulentiefactoren gemuteerd en allerlei genen betrokken bij de groei van de bacterie uitgeschakeld. Een dergelijk vaccin wordt getest in klinische studies. Als alternatieve benadering wordt gekozen voor immuniteit tegen het Vi-kapsel polysaccharide aan een drager. Het polysaccharidevaccin is zelf al geregistreerd voor parenterale toediening. Een conjugaatvaccin, om een T-cel afhankelijke immuniteit op te wekken, wordt getest in klinische studies.

Het meest veelbelovende rotavirusvaccin tegen gastro-enteritis is een quadrivalent levend virusvaccin dat is afgeleid van een rotavirus uit rhesusapen. Het vaccin bestaat uit een mengsel van vier virussen die elk segmenten van het apenvirus en in totaal 4 verschillende van de 8 bekende VP7 segmenten van humane virussen bevatten. Van alle klinische rotavirus isolaten behoort 95% tot een van deze 4 VP7 typen. Het vaccin is vorig jaar door de FDA toegelaten voor toepassing in mensen, met name kinderen van 0 tot 2 jaar, maar inmiddels van de markt gehaald wegens bijwerkingen.

Een vaccin tegen *Helicobacter pylori* infecties van de maag en de twaalfvingerige darm bestaat uit urease, een belangrijke factor voor de bacterie om in het zure milieu van de maag te kunnen overleven. Dit nieuwe vaccin bleek echter niet tot eradicatie van de bacterie te leiden.

Escherichia coli geeft een ziektebeeld dat enigszins vergelijkbaar is met dat van cholera. Hier wordt het niet-actieve deel van het toxine onderzocht als mogelijk vaccin. Dit vaccin wordt evenals vaccins tegen dysenterie in klinische studies getest.

Cholera, tyfus en gele koorts

Door de goede hygiëne in de westerse wereld zijn cholera, dysenterie en gele koorts voornamelijk ziekten geworden, die alleen nog buiten de westerse wereld voorkomen. Vaccins tegen cholera, tyfus en gele koorts zijn op verzoek te krijgen voor reizen naar risicogebieden.

Choleravaccins bestaan al lange tijd uit verzwakte bacteriën van de El Tor stam (serotype O1). Choleratoxine is verantwoordelijk voor de waterige diarree. Het blijkt dat de expressie van fimbriae en cholera toxine belangrijk zijn voor het verkrijgen van mucosale immuniteit en bescherming. In de verzwakte stammen is de A-subunit, het

enzymatische deel van het toxine, gemuteerd. De choleratoxine B sub-unit (CTB) bindt aan epitheelcellen en is in staat neutraliserende antistoffen op te wekken, vooral als het vaccin een spoortje verontreiniging aan intact toxine bevat. Interessant is dat CTB een uitstekend mucosaal adjuvant is.

Sexueel overdraagbare aandoeningen

Vaccins tegen seksueel overdraagbare aandoeningen verkeren nog grotendeels in het preklinische stadium, omdat nog onvoldoende duidelijk is wat de beschermende antigenen zijn waarmee breed werkende immuniteit kan worden verkregen. Hieronder vallen de vaccins tegen gonorroe, HIV, *Chlamydia trachomatis, humaan papilloma virus, cytomegalovirus en herpes simplex type 2*. Er wordt wereldwijd hard gewerkt aan de ontwikkeling van een vaccin tegen HIV. Er worden allerlei benaderingen met veel inventiviteit uitgewerkt. De sterke variabiliteit van het virus is echter een belangrijke complicerende factor. Het zal daarom nog geruime tijd duren voordat er een vaccin zal zijn.

3.9 Kandidaatvaccins voor het RVP van 2010 en 2020

Zoals gesteld omvat het huidige RVP vaccinaties tegen DKTP/DTP (difterie, kinkhoest, tetanus en polio), BMR (bof, mazelen en rode hond) en Hib (*Haemophilus influenzae* type b). De eisen voor veiligheid, effectiviteit en bijwerkingen van deze vaccins zullen door de steeds strakkere regelgeving hier en daar worden aangepast. Dit geldt in eerste instantie voor het kinkhoestvaccin. Door het steeds ouder worden van de bevolking is de verwachting dat hervaccinatie op oudere leeftijd overwogen moet worden. Vaccinatie tegen polio is in de toekomst niet meer nodig als het doel van de WHO, namelijk eradicatie (vermoedelijk) in 2005 wordt gehaald.

Tot de kandidaatvaccins voor het RVP in 2010 kunnen gerekend worden: vaccins die nu al beschikbaar zijn tegen hepatitis B, pneumokokken (23-valent vaccin), meningokokken C, rotavirus (opname in RVP moet nog nader worden onderzocht), influenzavirus A/B en vaccins die dan waarschijnlijk beschikbaar zijn tegen diverse pathogenen, te weten: meningokokken B/C, pneumokokken (geconjugeerd vaccin), respiratoir syncytieel virus, herpes genitalis en humaan papilloma virus. Voor elk van deze vaccins is een aantal overwegingen van belang:

a. de ziektelast die door vaccinatie kan worden voorkomen;
b. de kosteneffectiviteit van de vaccinatie;
c. de beschikbaarheid van vaccins voor het RVP programma en de haalbaarheid van inpassing in het vaccinatieprogramma (per sessie maximaal 2 injecties)

Vaccins die naar verwachting binnen 20 jaar beschikbaar komen zijn vaccins tegen Helicobacter pylori, chlamydia, gonorroe, cytomegalovirus en hepatitis C. Wanneer het RVP 2010 werkelijkheid wordt, dan betekent dit een intensief vaccinatieprogramma. Er is nauwelijks plaats voor additionele injecties, waardoor in de toekomst het belang van

combinatievaccins een andere toedieningsvormen (oraal of nasaal) verder toe zal nemen (Van der Zeijst et al., 2000).

3.10 Slotopmerkingen

Samenvattend is de verwachting dat door de ontwikkelingen in de biotechnologie, microbiologie en immunologie in de naaste toekomst vaccins beter gedefinieerd worden, hun samenstelling specifieker geënt is op kennis van het infectieproces en de gewenste beschermende immuunrespons. Immuunmodulatie zal een belangrijke rol in de vaccinontwikkeling gaan spelen.

Het definiëren van correlaten van bescherming wordt steeds belangrijker, omdat daarmee voorspeld kan worden of een aangepast vaccin werkzaam zal zijn zonder dat daarvoor een klinische effectiviteitsstudie nodig is. Dit is met name van belang voor verbeterde vaccins, omdat klinische effectiviteitsstudies vaak niet mogelijk of ethisch onverantwoord zijn als er al een vrij goed werkend vaccin is. Ook voor de invoering van combinatievaccins zijn correlaten voor bescherming nodig, daar de combinatie reeds effectieve vaccins gaat vervangen en aangetoond moet worden, dat de combinatie minstens even effectief is als de afzonderlijke vaccins.

Er zijn grootschalige ontwikkelingen die erop wijzen dat vele infectieziekten in de toekomst door vaccinatie voorkomen kunnen worden. Een aantal van deze vaccins past goed binnen het RVP, andere zullen meer toepassing vinden in risicogroepen.

Het Jordan-rapport, dat jaarlijks verschijnt, geeft een overzicht van alle op dat moment bekende vaccinatie trials (National Institute of Allergy and Infectious Diseases et al., 2000).

Literatuur

Ellis RW. New technologies for making vaccines. Vaccine 1999; 17: 1596-1604.

Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. Vaccine 2000; 18: 1436-1447.

Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, (eds.). New generation Vaccines, 2nd edition, revised and expanded. New York: M. Dekker, 1997.

Liu MA. Vaccines in the 21th century. Br Med J 1999; 319: 1-4.

Maa IAM, Gijssen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (eindred.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of Microbiology and Infectious Diseases. The Jordan Report 2000. USA, Bethesda, Maryland, 2000 (ook op Internet verkrijgbaar).

Plotkin SA, Orenstein WA (eds.). Vaccines. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, 1999.

Weiner DB, Kennedy RC. Genetic Vaccines. Scientific American 1999; 281: 50-57.

Zeijst BAM van der, Dijkman MI, Kramers PGN, Luytjes W, Rümke HC, Welte R. Naar een vaccinatieprogramma voor Nederland in de 21ste eeuw. RIVM rapport 000001 001. Bilthoven: RIVM, 2000.

4 GENTHERAPIE EN ANTISENSE STRATEGIEËN

C.F. van Kreijl, H.J. van Kranen, E.M. Hoogervorst, F. van Poelwijk, M. Lambert

Samenvatting

Dit hoofdstuk richt zich op twee typen DNA-gemedieerde therapie: gentherapie en antisense strategieën. Bij gentherapie gaat het om het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genetisch materiaal van mensen (in lichaamscellen of geslachtscellen) door toediening van (therapeutisch) DNA. Dit moet leiden tot een (stabiele) verandering in het cellulaire genoom zelf of in wijziging van de transcriptionele activiteit ervan. Bij kiembaan gentherapie wordt de verandering aangebracht in geslachtscellen en dus per definitie doorgegeven aan volgende generaties. Op de toepassing ervan bij mensen (maar niet bij proefdieren) rust thans in Nederland een moratorium. Het blijft daarom buiten beschouwing in dit hoofdstuk. Bij somatische gentherapie vindt de genetische verandering plaats in lichaamscellen. Er wordt hierbij een langdurig therapeutisch effect beoogd, zonder dat de aangebrachte verandering overerfbaar is.

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de verschillende vormen van somatische gentherapie en de diverse gen-overdrachtsystemen: het gen plus zijn 'verpakking'. De verpakking wordt meestal aangeduid met de term vectoren. De voor- en nadelen van de meest gebruikte vectoren (waaronder verschillende virussen), komen uitgebreid aan bod. Er wordt voorts een overzicht gegeven van de twee groepen 'kandidaatziekten' voor toepassing van gentherapie, n.l. de 'erfelijke monogenetische' ziekten en de tijdens het leven 'verworven' ziekten, zoals bijvoorbeeld kanker en hart- en vaatziekten. Door technische en andere problemen blijven de resultaten van de somatische gentherapie tot op heden achter bij de oorspronkelijk hooggespannen verwachtingen.

Antisense strategieën beogen selectief het tot expressie komen van bepaalde genen in de cel te blokkeren of te remmen. Bij veel ziekten is namelijk sprake van een ontregelde expressie van specifieke genen. Er worden korte DNA-achtige fragmenten toegediend, die op zich geen nieuwe genetische informatie aan de cel toevoegen, maar die in staat zijn om uiteindelijk de vorming van bepaalde eiwitten te remmen. Ook hier blijken er, ondanks het aantrekkelijke principe, in de (klinische) praktijk de nodige technische problemen te moeten worden overwonnen om een effectieve en veilige toepassing mogelijk te maken. Tot op heden is er één antisense product geregistreerd, namelijk fomivirsen voor de behandeling van oogontstekingen bij AIDS-patiënten.

De complexe aard van gentherapie, antisense strategieën en de hiervoor benodigde producten, vindt z'n weerslag in de regelgeving. Een aparte paragraaf is daarom gewijd aan de regelgeving in Nederland en Europa, waarbij ook de ethische aspecten aan bod komen.

Ondanks alle 'ups en downs' van de afgelopen jaren is thans een reële en gestage vooruitgang te zien op het terrein van de gentherapie. Op korte termijn lijken toepassingen als het direct doden van tumorcellen via locale injectie van virale vectoren, de immunotherapie met behulp van DNA-vaccins en de stimulatie van angiogenese voor hart- en vaatziekten (bio-bypass) het meest kansrijk.

4.1 Inleiding

Dankzij de ontwikkeling van de moderne gentechnologie (zoals recombinant DNA-techniek, sequentie analyse en transgenese), werden de afgelopen twee decennia gekenmerkt door een opzienbarende vooruitgang op het gebied van het meer basale moleculair (cel)biologisch en genetisch onderzoek. Als gevolg hiervan zijn onze inzichten in de moleculaire basis van een groot aantal ziekten sterk toegenomen en hebben we tevens de

beschikking gekregen over methoden waarmee we gerichte veranderingen kunnen aanbrengen in het erfelijk materiaal (genoom) van micro-organismen, planten en dieren. Door deze nieuwe mogelijkheid van 'genetische modificatie' van levende organismen kwam ook een ongekend scala van nieuwe toepassingen binnen bereik. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn het produceren van bepaalde geneesmiddelen (hormonen, stollingsfactoren, antistoffen) met behulp van bacteriën of zoogdiercellijnen, of het genereren van geschikte proefdiermodellen voor met name het biomedisch onderzoek. In het geval van de genetisch gemodificeerde proefdieren spreken we van 'transgene dieren', die kunnen zijn verkregen door hetzij nieuwe genen toe te voegen, hetzij bestaande genen uit te schakelen of te wijzigen.

De ontwikkeling van de gentechnologie en de toenemende kennis over de primaire defecten bij ziekten van de mens openden ook perspectieven voor de behandeling van mensen met aandoeningen die hun oorsprong vinden in afwijkingen in het erfelijk materiaal. Hiermee komen we op het terrein van de gentherapie, dat zich kort laat omschrijven als het voor medische doeleinden aanbrengen van gerichte veranderingen in het genetisch materiaal van mensen. Het doel hiervan kan zijn om bijvoorbeeld een defect gen te vervangen door het correcte exemplaar en aldus een erfelijke ziekte te corrigeren. Maar het kan ook zijn om de functies van cellen te veranderen teneinde een ziekte te behandelen of te genezen, of om ziekten te voorkomen (DNA-vaccins).

Voor een adequate bespreking van de belangrijkste ontwikkelingen op 'gentherapeutisch gebied' zoals beoogd in dit hoofdstuk, is het nodig om eerst de verschillende begrippen iets beter af te bakenen. Zo maakt het een groot verschil of de genetische modificatie plaats vindt in kiemcellen of in somatische cellen. In het eerste geval treedt het effect pas op bij het nageslacht en is het overerfbaar, in het tweede geval is het effect alleen waarneembaar bij het behandelde individu. Voorts bestaan er ook duidelijke verschillen in de wijze waarop de genetische modificatie tot stand wordt gebracht en in de wijze waarop geïnterfereerd kan worden met het functioneren (tot expressie komen) van genen.

Onder de (niet officiële) noemer van 'DNA-gemedieerde therapie' (zie *tabel 4.1*), kunnen we niet alleen de 'gentherapie' plaatsen, maar ook andere gentherapeutische technieken zoals de 'antisense strategieën' en de 'chimaeraplasty'. Het begrip genthera-

Tabel 4.1: DNA-gemedieerde therapie.

Therapie	Doelwit-cellen	Stabiele genetische verandering beoogd ?	Effect in de cel
Kiembaan gentherapie	Geslachtscellen	Ja	Nieuw of veranderd genproduct en/of gen expressie niveau
Somatische gentherapie	Lichaamscellen	Ja	Nieuw of veranderd genproduct en/of gen expressie niveau
Antisense strategieën	Lichaamscellen	Nee	Veranderd gen expressie niveau
Chimaeraplasty	Lichaamscellen Geslachtscellen	Ja	Veranderd genproduct

pie is volgens de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad, 1997) strikt voorbehouden aan toepassingen waarbij de beoogde genetische veranderingen worden bereikt doordat aan de cellen gedefinieerd genetisch materiaal is toegevoegd (b.v. een therapeutisch gen). Bovendien moet dit resulteren in een modificatie van het cellulaire genoom zelf òf in wijzigingen van de transcriptionele activiteit ervan. Bij de antisense strategieën is sprake van het toedienen van synthetische oligonucleotiden (korte DNA-achtige fragmenten), die op zich geen nieuwe genetische informatie toevoegen aan de cel, maar juist selectief het tot expressie komen van bepaalde genen in de cel blokkeren. De Gezondheidsraad rekent dit laatste, in tegenstelling tot bepaalde Europese regelgeving, niet tot het gebied van de gentherapie (tenzij er sprake is van een toevoeging van therapeutisch DNA dat voor dergelijke antisense oligonucleotiden codeert). De chimaeraplasty tenslotte, is een nieuwe technische ontwikkeling binnen de gentherapie, waarbij ook gebruik gemaakt wordt van specifieke synthetische oligonucleotiden. Dit betreft nu echter hybride DNA/RNA-fragmenten (chimaeren) die zo zijn ontworpen dat ze kunnen 'baseparen' met beide DNA-strengen op de gewenste lokatie in het genoom. Door het toedienen van deze specifieke synthetische oligonucleotiden en met inschakeling van het eigen DNA-herstelmechanisme van een cel, zouden dan vooral kleine genetische veranderingen (puntmutaties) in bestaande genen gerepareerd kunnen worden (Gura, 1999). In plaats van het 'bijplaatsen' van een gezond gen naast het defecte gen, zoals in de 'gewone' gentherapie, beoogt de chimaeraplasty dus het daadwerkelijk repareren van het defecte gen. Hiermee zouden bijvoorbeeld goed gedefinieerde simpele gendefecten in sommige monogenetische ziekten weer hersteld kunnen worden.

In de rest van dit hoofdstuk zal meer in detail worden ingegaan op de somatische gentherapie en, in iets beperktere mate, op de antisense strategieën. Hierover is het meeste bekend in termen van technische ontwikkelingen en toepassingen, en is ook het meest gepubliceerd. Meerdere review artikelen en rapporten zijn inmiddels verschenen (Gezondheidsraad, 1997; Verma & Somia, 1997; Anderson, 1998; Hoogervorst & Gerritsen, 1999; Van der Eb, 1999; Caruso & Woo, 1998; Akhtar & Agrawal, 1997; Akhtar, 1998).

Voor kiembaan gentherapie, dat weliswaar volop wordt toegepast bij dieren, geldt thans in Nederland een moratorium vanwege de duidelijk andere ethische en maatschappelijke implicaties ervan (zie *paragraaf 4.4*). In enkele andere landen is kiembaan gentherapie zelfs bij wet verboden. De toepassing van somatische gentherapie voor preventieve doeleinden (DNA-vaccins) is een terrein dat volop in ontwikkeling is en waarop belangrijke resultaten te verwachten zijn. Het valt echter enigszins buiten de scope van dit hoofdstuk, en wordt daarom in het hoofdstuk over nieuwe vaccins besproken (zie *hoofdstuk 3 van deel B*). De chimaeraplasty en vergelijkbare nieuwe technieken tenslotte, zijn nog in een dermate vroeg stadium van ontwikkeling dat een uitvoeriger bespreking in dit verband nog niet aan de orde is.

4.2 Somatische gentherapie

Als we in Nederland over gentherapie in de kliniek spreken gaat het dus uitsluitend om somatische gentherapie. Hierbij is het de bedoeling om een therapeutisch gen in te bren-

Tabel 4.2: Somatische gentherapie (Bron: Anderson, 1998).

Categorie	Methode van toediening
Ex vivo	Toediening aan doelwit-cellen nadat deze eerst uit het lichaam geïsoleerd zijn. Daarna worden de cellen weer teruggeplaatst.
In situ	Toediening geschiedt in vivo lokaal in of bij het aangedane doelwit-weefsel/orgaan
In vivo	Toediening gebeurt via een meer systemische route (b.v. elders in de bloedbaan)

gen (c.q. genetische modificatie te bewerkstelligen) in lichaamscellen, teneinde de ernst c.q. symptomen van een bepaalde ziekte te doen verminderen of op te heffen. Het inbrengen van het nieuwe DNA wordt hierbij aangeduid met de term gen-overdracht (in vakjargon: 'gene transfer' of 'transfectie'). Naargelang de wijze waarop de toediening van het therapeutisch DNA aan het aangedane weefsel/orgaan plaatsvindt, onderscheiden we drie categorieën van somatische gentherapie (zie *tabel 4.2*).

De eerste categorie (*ex vivo*) is de meest eenvoudige en tevens meest efficiënte methode van gen-overdracht (hoger percentage doelwit-cellen bereikt bij lagere dosis). Deze methodiek is met name geschikt voor de behandeling van cellen afkomstig van beenmerg of bloed, maar recent wordt ook geëxperimenteerd met spiercellen en huidcellen (Gezondheidsraad, 1997; Anderson, 1998). De *ex vivo* methode is de meest gebruikte methode in de huidige klinische studies, maar heeft als nadeel dat ze vooralsnog patiënt-specifiek is (Hoogervorst & Gerritsen, 1999). Een *ex vivo* methode die nog in het begin van ontwikkeling verkeert, is de toepassing van zogenaamde neo-organen (Gezondheidsraad, 1997). Hierbij worden bijvoorbeeld buiten het lichaam gemodificeerde huidfibroblasten van een patiënt, na gemengd te zijn met collageen en kunstmatige vezel, in de buikholte teruggeplaatst om vandaar hun therapeutisch genproduct af te leveren.

De twee andere toedieningswijzen (*in situ* en *in vivo*) geven in het algemeen een minder efficiënte transfectie en vereisen hogere doseringen. Het grote voordeel is echter dat ze niet patiënt-specifiek zijn en een bredere toepasbaarheid hebben. Bij de tweede categorie (*in situ*) kunnen we denken aan voorbeelden als toediening van het therapeutisch DNA aan de trachea en bronchiën van patiënten met longaandoeningen of aan directe injecties in tumorweefsel of spierweefsel van respectievelijk kankerpatiënten en patiënten met spierziekten. De derde categorie (*in vivo*) tenslotte, vertegenwoordigt de vanuit therapeutisch oogpunt na te streven ideale situatie, maar helaas zijn hiervan tot op heden nog geen klinische voorbeelden bekend.

4.2.1 Gen-overdrachtsystemen en vectoren

Het algemene concept van gentherapie bestaat al meer dan 25 jaar (Friedmann & Roblin, 1972). Rond 1973 werd door Graham en Van der Eb in Leiden een techniek ontwikkeld om een gen in een zoogdiercel te kunnen inbrengen (Graham & Van der Eb, 1973). Deze zogenaamde calciumfosfaat-methode is vooral geschikt voor toepassingen in het laboratorium. Voor gebruik in de kliniek zijn het laatste decennium echter effi-

Tabel 4.3: Belangrijkste gen-overdracht systemen.

Vector	Type	Voorbeelden
Viraal	RNA-virussen	Retrovirus (MuLV)
		Lentivirus (HIV)
	DNA-virussen	Adenovirus (Ad2 en Ad5)
		Adeno-associated virus (AAV)
		Herpesvirus (HSV)
Niet-viraal	Kationische lipiden/liposomen	Fosfolipiden, SAINTS
	Kationische polymeren	PEI, pDMAEMA, PLL
Fysisch	Injectie/electroporatie	Naakt DNA (plasmiden)
	Ballistisch	Gene gun (plasmiden)

ciëntere methoden van gen-overdracht ontwikkeld (vakjargon: 'gene delivery systems').

Onder een gen-overdrachtsysteem verstaat men het therapeutisch gen plus zijn 'verpakking'. Om het therapeutisch DNA zo efficiënt en veilig mogelijk in de cel c.q. de celkernen te krijgen moet het meestal op een speciale manier worden ingepakt. Hiervoor zijn verschillende vormen van 'verpakking' ontwikkeld, die doorgaans worden aangeduid met de term 'vectoren'. In *tabel 4.3* staan de belangrijkste typen gen-overdrachtsystemen c.q. vectoren weergegeven (Gezondheidsraad, 1997; Verma & Somia, 1997; Crommelin, 1999; Van der Eb, 1999; Hoogervorst & Gerritsen, 1999; Gerritsen et al., in druk).

Tot op heden wordt het meest gebruik gemaakt van virale vectoren. Virussen zijn gespecialiseerd in het infecteren van cellen en het afgeven van hun genetisch materiaal aan de gastheercel. Deze manier van gen-overdracht is uiterst nuttig voor het gebruik in de gentherapie. Het therapeutisch gen wordt in het virusgenoom gebracht en het virus zorgt dat het DNA in de doelwit-cellen komt. Om te voorkomen dat de virussen zich repliceren en ongecontroleerd gaan verspreiden naar andere (niet doelwit-) cellen, moeten echter wel bepaalde genen, die nodig zijn voor de virusreplicatie in de vector worden verwijderd. Deze genen worden dan vervangen door het 'therapeutische gen'. Hoeveel virale genen men kan verwijderen bepaalt de maximale capaciteit van de vector. *Tekstblok 4.1* geeft een toelichting op de verschillende groepen virale en andere vectoren.

Tekstblok 4.1: Virale en andere vectoren.

Er zijn twee verschillende groepen virale vectoren in gebruik. De eerste groep bestaat uit de virale vectoren die zijn afgeleid van RNA-virussen, zoals de simpele retrovirussen (C-type, MuLV) en de ook tot de retrovirussen behorende lentivirussen. De tweede groep betreft de vectoren die zijn afgeleid van DNA-virussen zoals bijvoorbeeld het adenovirus en het adeno-associated virus. Van de RNA-virussen zijn de (simpele) retrovirussen het meest gebruikt voor gentherapie. Het genoom is betrekkelijk eenvoudig en bevat slechts drie genen (gag, pol en env). Na binnendringen in de gastheercel, wordt het RNA-genoom van de RNA-virussen eerst m.b.v. een viraal enzym (reverse transcriptase) omgezet in DNA, dat vervolgens in het gastheer genoom wordt geïntegreerd. Een therapeutisch gen ingebouwd in zo'n vector zal dus ook in het genoom van de doelwit-cellen terecht komen.

De voor gentherapie meest gebruikte DNA-virus vectoren zijn afgeleid van een groep virussen (adenovirussen) die bij gezonde mensen een verkoudheid/grieperig gevoel kunnen veroorzaken. Er zijn meer dan 40 adenovirus serotypen bekend,

waarvan vooral het serotype 2 en 5 worden gebruikt in de gentherapie (Kovesdi et al., 1997; Van der Eb, 1999). Het genoom van het adenovirus bestaat uit dubbelstrengs DNA en is veel groter en complexer dan het genoom van een retrovirus (10 keer zoveel genen). De adenovirus vectoren zijn in principe op dezelfde manier geconstrueerd als de retrovirale vectoren, met dit verschil dat slechts 10% van het virus DNA is verwijderd en vervangen door het therapeutisch gen. Het verwijderde DNA bevat het zgn. E1A gen dat gezien kan worden als de 'hoofdschakelaar' van het virusgenoom. Dit gen maakt deel uit van de zgn. 4 'vroege genen' (E1-E4), die nodig zijn voor de replicatie van het virus DNA. Bij afwezigheid van het E1A gen zal het resterende deel (90%) van het genoom niet tot expressie komen. Dit deel omvat de zgn. 'late genen' (L1-L5), die voornamelijk coderen voor de structurele eiwitten van het viruspartikel. Op deze manier wordt ongecontroleerde replicatie van het virus dus tegengegaan. Het adenovirus DNA integreert in tegenstelling tot het retrovirale RNA niet in het gastheer genoom, maar blijft extrachromosomaal.

Aangezien er echter enkele serieuze bezwaren kleven aan de virale vectoren (zie later), wordt er ook onderzoek verricht naar de klinische toepasbaarheid van niet-virale vectoren en zelfs van 'naakt DNA' (Gezondheidsraad, 1997; Verma & Somia, 1997; Hoogervorst & Gerritsen, 1999; Crommelin, 1999). Verrassenderwijs blijkt naakt DNA (in plasmidevorm; plasmide=een zeer klein extrachromosomaal, circulair DNA-molecuul met genetische eigenschappen) na intramusculaire injectie tot expressie te kunnen komen, zij het in geringe mate. Hiervan wordt ondermeer gebruik gemaakt voor een nieuwe generatie vaccins (zie *hoofdstuk 3 van deel B*). Behalve intramusculaire injectie en electroporatie van 'naakt plasmide' wordt ook de bruikbaarheid van de 'gene gun' methode verder onderzocht. Hierbij worden gouddeeltjes die zijn bedekt met naakt DNA (plasmide) onder hoge (lucht)druk in de doelwit-cellen geschoten (b.v. in de huid). Bij de niet-virale vectoren maakt men gebruik van positief geladen lipiden (liposomen) en polymeren. Deze zijn in staat om met het sterk negatief geladen plasmide DNA een electrostatische interactie aan te gaan en om gen-overdracht te bewerkstelligen. De aard van het lipide en/of polymeer en de manier waarop het complex met DNA wordt gevormd, spelen een grote rol bij het bepalen van de transfectie-efficiëntie. Deze is trouwens beduidend lager dan voor bijvoorbeeld de adenovirussen.

Helaas bestaat de ideale vector op dit moment nog niet. Elk transfectie systeem blijkt vooralsnog z'n eigen voor- en nadelen te hebben. Het zou te ver voeren om hier al te gedetailleerd in te gaan op alle bekende voor- en nadelen van de verschillende overdrachtssystemen en vectoren (zie hiervoor Anderson, 1998; Langer, 1998; Crommelin, 1999). Hier wordt daarom volstaan met een beknopt overzicht (zie *tabel 4.4*).

Van de virale vectoren is het retrovirale systeem tot nu toe het beste onderzocht, met name op de veiligheid. Door de genomische integratie is er sprake van langdurige expressie en zal het therapeutisch gen ook worden overgedragen op de dochtercellen. Een nadeel is dat de retrovirale vector alleen delende cellen kan transfecteren. Dit probleem kan omzeild worden via de lentivirale vectoren die zijn afgeleid van het HIV-virus. De genomische integratie brengt echter wel het risico met zich mee dat er niet voorspelbare mutaties kunnen ontstaan (insertie mutagenese), doordat het therapeutische gen redelijk willekeurig invoegt in het genetische materiaal van de cel.

Het best onderzochte DNA-virus voor het gebruik bij gentherapie is het adenovirus. Dit kan zowel delende als niet-delende cellen transfecteren. Het virus komt de cel binnen via endocytose (transport door de celmembraan heen), waarna het zijn DNA naar de celkern overbrengt. Het nadeel van de adenovirus vectoren is echter dat het DNA, en dus ook het therapeutisch gen, extrachromosomaal blijft waardoor het maar tijdelijk (transiënt) tot expressie zal komen (slechts enkele weken). Daarnaast blijken de adenovirus vectoren ook een veel sterkere immunologische reactie in de gastheer (patiënt) op te roepen dan de retrovirale vectoren. Met de adeno-associated virussen (AAV) zijn deze problemen weer enigszins te ondervangen, aangezien deze kunnen integreren en ook min-

Tabel 4.4: Enkele voor- en nadelen van de verschillende gen-overdracht systemen.

Vector	Capaciteit	Voordelen	Nadelen
Retrovirus	8 kb	Integratie in genoom Permanente modificatie en langdurige expressie Klein genoom Niet toxisch	Alleen ex vivo; alleen integratie in delende cellen Insertie mutagenese Enigszins immunogeen RCV-probleem
Lentivirus	8 kb	Ex vivo/ in situ Integreert ook in niet-delende cellen Infecteert veel celtypen	Insertie mutagenese Enigszins immunogeen RCV-probleem
Adenovirus	8-30 kb	Ex vivo/ in situ Celdeling niet nodig Hoge transfectie-efficiëntie Hoge titer haalbaar	Geen integratie in genoom Transiënt expressie Sterk immunogeen RCV-probleem Toxiciteit
Adeno-associated virus	4 kb	Ex vivo/ in situ Hoge titer haalbaar Celdeling niet nodig Kan site-specifiek integreren in genoom Hoge transfectie-efficiëntie Weinig immunogeen	Kleine DNA capaciteit RCV-probleem
Liposoom/ polymeer	Relatief groot	Ex vivo/ in situ Grote DNA capaciteit Geen lysosomale afbraak Grote schaal productie Weinig immunogeen	Geen integratie in genoom Transiënt expressie Inefficiënte transfectie in situ Aggregatie Toxiciteit
Naakt DNA	Relatief groot	Ex vivo/ in situ Grote DNA capaciteit Geen bio-vector Grote schaal productie	Geen integratie in genoom Transiënt expressie Inefficiënte transfectie in situ

der immunogeen zijn. Een groot probleem van alle virale vectoren is tenslotte, dat ze weliswaar replicatie-deficiënt zijn, maar dat er altijd een kans bestaat dat ze door recombinatie weer terug kunnen muteren naar replicatie competente virussen (RCV). Hoewel er recent veiliger systemen ontwikkeld zijn, blijft het ontstaan van RCV een belangrijk risico voor de patiënt bij de virale vectoren.

Ook de niet-virale vectoren en de fysische technieken hebben het bezwaar dat zelden integratie in het genoom plaats vindt en er dus alleen kortdurende expressie is. Bij in situ toepassingen is de efficiëntie van transfectie bovendien (vooralsnog) erg laag. Daar staat tegenover dat ze makkelijker grootschalig te produceren zijn en dat niet-virale vectoren zoals sommige liposomen door hun wijze van fusie met de cel het DNA weer beschermen tegen lysosomale afbraak.

4.2.2 Potentiële toepassingen

In eerste instantie werd gentherapie vooral gezien als een nieuwe aanpak voor de behandeling van aangeboren genetische aandoeningen, die veroorzaakt worden door een defect/mutatie in één gen (monogenetische ziekten). Hoewel er reeds enkele experimenten beschreven zijn in de 70-er en 80-er jaren, dateren de eerste officieel goedgekeurde plannen voor klinische studies bij mensen van ongeveer 10 jaar geleden. Het eerste gen (voor antibioticum resistentie) dat met behulp van een virale vector buiten het lichaam (*ex vivo*) werd ingebracht in autologe bloedcellen van een kankerpatiënt, diende geen therapeutisch doel, maar fungeerde als merker-gen om het lot van de witte bloedcellen *in vivo* te bestuderen, en tevens de veiligheid van de procedure na te gaan (Gezondheidsraad, 1997). De eerste klinische therapeutische studie werd vervolgens verricht in 1990 in de Verenigde Staten bij een 4-jarig meisje met de ziekte 'severe combined immunodeficiency (SCID)' (Anderson, 1990). In haar specifieke geval was er sprake van een defect in het adenosine deaminase (ADA) gen, waardoor de beenmergcellen geen normale lymfocyten kunnen vormen. In eerste instantie probeerde men het gecorrigeerde ADA gen *ex vivo* in te brengen in hemopoietische stamcellen (voorlopers van lymfocyten), maar toen dit een moeilijk begaanbare weg bleek, werd het ADA gen uiteindelijk in de lymfocyten zelf ingebracht (Blaese et al., 1995). De levensduur van lymfocyten is echter beperkt tot een paar jaar en de gentherapie moet dus steeds opnieuw herhaald worden. Het destijds behandelde meisje is nog steeds in leven en maakt het goed. Ze maakt 25% van de normale hoeveelheid ADA enzym in haar T-cellen. Niettemin is het succes van deze behandeling nog steeds omstreden, aangezien in een vergelijkbaar behandeld ander patiëntje niet genoeg enzym geproduceerd werd en de artsen bij beide patiëntjes ook zijn doorgegaan met de klassieke behandeling ('PEG ADA enzyme replacement therapie') (Verma & Somia, 1997).

Naast de eerste studies met bepaalde monogenetische ziekten (o.a. SCID en haemofilie) ging men daarna al snel kijken naar de klinische toepasbaarheid van gentherapie voor andere ziekten. Het ging daarbij vooral om ziekten waarvoor het verantwoordelijke gendefect inmiddels was geïdentificeerd. Dit betrof niet alleen erfelijk bepaalde ziekten (zoals bijvoorbeeld cystische fibrose en spierdystrofie), maar ook verschillende tijdens het leven verkregen aandoeningen (zoals kanker en hart- en vaatziekten). Wat betreft de monogenetische erfelijke ziekten zijn/worden er inmiddels in de Verenigde Staten voor zo'n 15-tal ziekten ook klinische studies met mensen uitgevoerd (Verma & Somia, 1997; Morgan & Blaese, 1999; Gerritsen et al., in druk). Een aantal belangrijke voorbeelden hiervan staat weergegeven in *tabel 4.5*. De meeste studies betreffen patiënten met cystische fibrose.

Omdat het aantal mensen dat lijdt aan een erfelijke monogenetische ziekte relatief klein is, is het niet vreemd dat het gentherapie onderzoek aan de verworven ziekten al gauw de overhand kreeg en inmiddels de overgrote meerderheid uitmaakt van alle klinische protocollen (Morgan & Blaese, 1999). In *tabel 4.6* is een overzicht weergegeven van de belangrijkste (verworven) ziekten die thans worden onderzocht.

Tabel 4.5: Klinische studies met kandidaatziekten voor gentherapie: erfelijke monogenetische ziekten.

Ziekte	Defect	Doelwit-cellen
Severe combined immuno deficiency (SCID)	Adenosine deaminase (25% van de gevallen)	Beenmergcellen of T-lymfocyten
Hemofilie A	Factor VIII deficiëntie	Lever-, spier-, bindweefsel- of
Hemofilie B	Factor IX deficiëntie	beenmergcellen,
Familiaire hypercholesterolemie	Deficiëntie van LDL-receptor	Lever
Cystische fibrose	Verlies van CFTR genfunctie	Luchtwegen
Hemoglobulinepathieën: Thalassemie, sikkelcel anemiën	Structurele defecten in α- en β-globine ketens	Beenmergcellen; precursors voor rode bloedcellen
Ziekte van Gaucher	Glucocerebrosidase enzymdefect	Beenmergcellen, macrofagen
Erfelijk emfyseem	α1-antitrypsine deficiëntie	Long- of levercellen
Spierziekten (Duchenne)	DMD gendefect, dystrofine deficiëntie	Spiercellen
Chronische Granulomateuze ziekte (CGD)	NADPH oxidase; immuno-deficiëntie	Beenmergcellen, monocyten, macrofagen
Fanconi anemie	FA-genen, DNA repair syndroom	Beenmergcellen
Ziekte van Hunter	Iduronate sulfatase deficiëntie	Lymfocyten
Ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTC)	OTC deficiëntie	Lever

Een meer gedetailleerde bespreking van de aanpak en vorderingen van het gentherapie-onderzoek per afzonderlijke ziekte zou in dit kader te ver voeren. Hiervoor wordt verwezen naar relevante artikelen in de literatuur (zie bijvoorbeeld Gerritsen et al., in druk). Enkele meer algemene opmerkingen zijn hier echter wel op z'n plaats. Zo is het oorzakelijk verband tussen het genetisch defect en de verworven ziekten vooralsnog meestal minder goed gedefinieerd dan bij de erfelijke monogenetische ziekten. Dit zien we ook terug in de gekozen aanpak (doelwit-genen en -cellen) bij het gentherapie-onderzoek van de verworven ziekten. Door de verschillende onderzoekers worden vaak verschil-

Tabel 4.6: Kandidaatziekten voor gentherapie: verworven ziekten.

Ziekte	Defect	Doelwit-cellen
Kanker: o.a. dikkedarm- en endeldarm-, long-, borst-, hersen-, pancreas en leverkanker	Accumulatie van mutaties in specifieke genen (oncogenen, tumor suppressor genen etc.): diverse oorzaken, waaronder erfelijke en omgevings bepaald	Verscheidenheid aan kankercellen, T-lymfocyten, beenmergcellen
Neurologische aandoeningen (Parkinson, Alzheimer)	Processing amyloid precursor eiwit (APP), andere oorzaken	Verschillende zenuwcellen
Hart- en vaatziekten	Stenose; restenose, arteriosclerose, verschillende oorzaken	Arteriën, vasculaire endotheelcellen
Reumatoïde artritis	Cytokines gemedieerde chronische gewrichtsontsteking	Synoviale cellen, chondrocyten
Suikerziekte (Diabetus Mellitus type I en II)	Insulinedeficiëntie, afgenomen insulinegevoeligheid	Pancreas β-cellen, cellen van het immuunsysteem
Infectieziekten (AIDS, Hepatitis B)	Immunodeficiëntie, leverdysfunctie	T-lymfocyten, levercellen, macrofagen

lende routes uitgeprobeerd om het ziekteproces te beïnvloeden (Jorgensen & Gay, 1998; Levine & Leibowitz, 1999; Gerritsen et al., in druk). Zo worden bij het onderzoek van kanker, omvattende het grootste deel van alle klinische gentherapie studies, thans wel 6 verschillende benaderingen toegepast. Deze betreffen:

(i) mutatiecompensatie: intact p53 gen inbrengen in p53-deficiënte tumorcellen;
(ii) immunotherapie: op verschillende manieren activeren van het immuunsysteem tegen de tumorcellen d.m.v. genetische veranderingen in de tumorcel;
(iii) drugresistentie therapie: beschermen van beenmergcellen tegen schadelijke effecten van chemotherapie, door het inbrengen van een gen dat codeert voor een eiwit dat in staat is bepaalde chemotherapeutica uit de cel te pompen;
(iv) suïcide gentherapie: inbrengen van een gen in tumorcellen waardoor deze gevoelig worden voor een bepaalde pro-drug (b.v. HSV thymidine kinase en ganciclovir; zie hierna);
(v) angiogenese remming: remming van aanleg van nieuwe bloedvaten in de tumor;
(vi) injectie in tumorweefsel van een replicatie competent virus dat alleen repliceert in tumorcellen en zo veroorzaakt dat de cel openbreekt (cellysis) (b.v. adenovirus Onyx-015 in p53-deficiënte tumorcellen).

Bij hart- en vaatziekten wordt het stimuleren van bloedvatnieuwvorming door het in ischemische hartcellen inbrengen van genen die coderen voor specifieke groeifactoren voor endotheelcellen (VEGF, FGF's), als een belangrijke doorbraak gezien ('bio-bypass'). Het opnemen van infectieziekten in *tabel 4.6* tenslotte, lijkt misschien wat vreemd. Hierbij is immers sprake van een infectieus agens (virus) en niet van een verworven ziekte met een genetisch defect. Niettemin heeft een significant deel van de klinische gentherapie studies zich de laatste 10 jaren met name gericht op de ziekte AIDS (HIV-virus). Middels een scala van verschillende 'therapeutische genen' werd hierbij getracht om hetzij de virusreplicatie in de geïnfecteerde cel te remmen, hetzij de verspreiding van het virus naar gezonde cellen tegen te gaan (Gerritsen et al., in druk).

Toepassingen wereldwijd

Wereldwijd zijn het afgelopen decennium inmiddels bijna 500 klinische studies geregistreerd, circa 350 in de Verenigde Staten en circa 120-150 in Europa (Morgan & Blaese, 1999; Illman, 2000). Hierbij waren meer dan 3000 patiënten betrokken en werd een breed scala aan vectoren/gen-overdrachtsystemen toegepast. De kankerstudies vormden het overgrote deel van deze klinische studies (70%). Daarnaast bedroegen de erfelijke monogenetische ziekten zo'n 15% (merendeel cystische fibrose), AIDS ongeveer 10% en alle resterende ziekten bij elkaar circa 5%. De meeste klinische studies zijn/waren fase 1 en fase 2 studies, waarbij het meestal om relatief kleine aantallen patiënten per studie ging. Engeland, Frankrijk en Duitsland nemen meer dan de helft van de klinische studies in Europa voor hun rekening.

Toepassingen in Nederland

In ons land blijkt uit kennisgevingen die in het kader van het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen (besluit GGO, zie *paragraaf 4.4*) worden gedaan, dat het pre-klinisch onderzoek voornamelijk 'therapeutische genen' betreft. De nadruk ligt niet op het ontwikkelen van vectoren, dat wil zeggen op basaal onderzoek aan vectoren (met uitzondering van een gespecialiseerd bedrijf en enkele academische centra). In een recent uitgebracht TNO-rapport wordt echter wel de oprichting van een centrale faciliteit voor de productie van vectoren voor met name het klinisch-wetenschappelijk onderzoek, aanbevolen (TNO, 2000). De meest gebruikte virale vectoren zijn adenovirussen, retrovirussen en adeno-associated virussen. Bij de retrovirussen neemt het aantal studies waarbij gebruik wordt gemaakt van 'ontmantelde' lentivirussen toe. Dit sluit aan bij de internationale trend, waarbij vooral lentivirussen en adeno-associated virussen op een groeiende belangstelling kunnen rekenen.

Daarnaast worden/zijn ook verschillende klinische gentherapie studies in ons land uitgevoerd. Vanaf 1991 tot eind 1999 zijn er 21 aanvragen voor een vergunning in het kader van het Besluit GGO in behandeling genomen. De aanvragers zijn zowel afkomstig uit de academische centra als uit de industrie. De behandeling van patiënten vindt tot op heden plaats in de academische ziekenhuizen. Verschillende soorten kanker (onder andere solide tumoren, hersentumoren, niertumoren) zijn het onderwerp van deze gentherapeutische studies. In het merendeel van de gevallen wordt er gebruik gemaakt van vectoren met suïcide genen. Een voorbeeld hiervan is het thymidine kinase gen van het Herpes Simplex Virus (HSV). Dit gen codeert voor het eiwit thymidine kinase dat het geneesmiddel ganciclovir om kan zetten in een voor delende cellen toxische verbinding.

4.2.3 Technische en andere problemen

Ondanks het uitgebreide pre-klinisch onderzoek (*in vitro*, proefdiermodellen), de vele klinische studies en het grote aantal behandelde patiënten van de afgelopen 10 jaar, blijkt het uiteindelijke resultaat tot nu toe helaas sterk tegen te vallen. Er zijn namelijk nog steeds géén patiënten genezen verklaard door de toepassing van gentherapie. Dit heeft alles te maken met wat wel de 'achilleshiel' van de gentherapie genoemd wordt, namelijk de *in vivo* 'gene delivery'. Dus het in voldoende hoeveelheid en aan de juiste cellen overdragen van het therapeutische gen, gevolgd door een langdurige expressie ervan. Alle eerste generatie virale en niet-virale vectoren slagen hier niet of in onvoldoende mate in (Verma & Somia, 1997; Anderson, 1998; Morgan & Blaese, 1999). Soms werkte een bepaald protocol wel in een proefdiermodel, maar lukte het niet in de mens. Daarnaast bleken sommige vectoren ook nadelen en/of serieuze neven-effecten te vertonen (immunogeniteit, toxiciteit, RCV) die een succesvolle toepassing vooralsnog in de weg staan. In september 1999 heeft zo'n bijwerking zelfs tot de dood van een 18-jarige jongen geleid in een Amerikaanse klinische studie (Hollon, 2000). Het betrof hier een behandeling voor de ziekte OTC (zie *tabel 4.5*), waarbij het therapeutisch gen via een virale vector (extreem hoge dosis adenovirus) *in situ* aan de lever werd toegediend. Toxische effecten in de lever alsmede een massale afweerreactie geïnduceerd door het adenovirus worden nu als de meest waarschijnlijke doodsoorzaak aangemerkt.

De ondervonden technische problemen laten zien dat de kennis van de basale biologie van gen-overdracht, gen-regulatie en gastheer-immuunrespons nog duidelijk onvoldoende is (Anderson, 1990; Morgan & Blaese, 1999). Ook het selectief transfecteren van alleen de beoogde doelwit-cellen ('targeting') wil nog onvoldoende lukken. Dit heeft de laatste paar jaren enerzijds geleid tot meer aandacht voor het fundamentele onderzoek op deze gebieden en anderzijds tot de ontwikkeling van verbeterde vectoren (tweede generatie vectoren zoals AAV en het 'gutless adenovirus') of zelfs geheel nieuwe vectoren als het 'hybride retro/adeno-virus' (Anderson, 1998). Ook de ontwikkeling van nieuwe 'targeting' strategieën en van verbeterde niet-virale vectoren kreeg hierdoor een grote stimulans (Langer, 1998; Crommelin, 1999). De ontwikkeling van de tweede generatie niet-virale gen-overdrachtsystemen, waaraan nu gewerkt wordt, moet leiden tot zowel een hoge mate van 'target' cel-specificiteit (via de aanwezigheid van 'homing devices') als een hoge transfectie-efficiëntie (via de inbouw van elementen die endosomale ontsnapping bevorderen en via het aanhechten van kern-lokalisatie-factoren). Deze niet-virale gen-overdrachtsystemen zouden daarenboven niet-immunogeen, reproduceerbaar en veilig moeten zijn.

De recente dood van de eerder genoemde Amerikaanse jongen heeft voor een belangrijke terugslag gezorgd in het gentherapie-onderzoek. Zo heeft het voor de nodige commotie gezorgd in de wetenschappelijke en populaire pers en bij de betrokken Amerikaanse autoriteiten, de Food and Drug Administration (FDA) en Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) (Editorial Nature, 1999; Hollon, 2000). Dit vooral omdat de onderzoekers zich niet strikt aan het afgesproken protocol bleken te hebben gehouden, maar ook vanwege de 'onvoorspelbaarheid' van dit overlijden. Als resultaat werden dit onderzoek en andere vergelijkbare onderzoeken in de Verenigde Staten stilgezet, en is er een sterke roep ontstaan voor een verscherpte controle op al het gentherapie onderzoek. Ook in Nederland is onlangs een gentherapie-experiment met een hoge dosering van adenovirus om die reden (tijdelijk) opgeschort.

4.3 Antisense strategieën

Bij veel ziekten is sprake van een ontregelde expressie van specifieke genen. Met andere woorden, het proces waarbij genetische informatie van DNA naar RNA wordt overgeschreven (transcriptie) en/of de regulatie ervan, verloopt niet naar behoren. De klinische gevolgen hiervan zouden (deels) voorkomen kunnen worden door de expressie van deze genen te remmen. Deze gedachte geeft impliciet de doelstelling van de antisense technologie weer, namelijk het remmen van gen expressie met een hoge mate van sequentie specificiteit en selectiviteit.

De antisense technologie is gebaseerd op het gebruik van synthetische oligonucleotiden (ODN's), die bestaan uit een korte DNA/RNA-achtige keten. De specifieke basevolgorde (sequentie) die wordt gekozen voor het maken van de oligonucleotiden, bepaalt op welke positie van een DNA-molecuul (b.v. een gen) of RNA-molecuul (b.v mRNA: het boodschapper RNA dat ontstaat door het overschrijven van een gen) er via baseparing kan worden gebonden. Er wordt in principe een drietal verschillende strategieën toegepast (zie *tabel 4.7*), welke hierna kort zullen worden toegelicht.

Tabel 4.7: Vormen van antisense technologie.

Type strategie	Aangrijpingspunt	Mechanisme
Antigen	Transcriptie	Triple helix vorming
Antisense	(pre)mRNA, translatie	Binding aan doelwit-RNA om verwerking (processing) en/of vertaling in eiwit (translatie) te blokkeren
Ribozymen	(pre)mRNA	Als bij antisense, doch nu met katalytische afbraak van doelwit-RNA

4.3.1 Antigen strategie

Bij de antigen strategie wordt gebruik gemaakt van korte synthetische ODN's om op het nivo van transcriptie met genexpressie te interfereren door de plaatselijke vorming van triple helix structuren (Helene, 1997). Dat wil zeggen dat een oligonucleotide basepaart met één van beide DNA strengen (de dubbel helix), waardoor plaatselijk een complex ontstaat van drie DNA strengen, de z.g. tripel helix. Door de ODN chemisch te modificeren is het mogelijk om een extra stabilisatie van het tripel-helix complex te verkrijgen. De doelwit sequentie kan zowel in een trancriptie regulatie-element, zoals b.v. een promoter of enhancer gebied van het gen (remming transcriptie start), als in het over te schrijven gebied (remming van transcriptie voortgang) liggen. Daarnaast is de vorming van een triple helix ook mogelijk met z.g. clamp- en/of circulaire oligonucleotiden aan enkelstrengs nucleïnezuur (b.v. virus RNA).

In vergelijking met de antisense strategie staat de antigen strategie nog meer in de kinderschoenen. *In vitro* is inmiddels aangetoond dat antigen ODN's gericht op dubbelstrengs DNA (dsDNA) daadwerkelijk in staat zijn om transcriptie te remmen en dat clamp-ODN's gericht op een virale sequentie in staat zijn om het (terug) kopiëren van RNA naar DNA (reverse transcriptie) te remmen. Toekomstige experimenten o.a. met ODN analoga zullen moeten uitwijzen of antigen strategieën ook daadwerkelijk in vivo tot de mogelijkheden gaan behoren.

4.3.2 Antisense strategie

De bij de antisense strategie gebruikte oligonucleotiden zijn korte (karakteristieke lengte 15-20 basen) stukjes synthetisch bereid en dikwijls chemisch gemodificeerd DNA of RNA. Antisense ODN's worden toegepast om te interfereren met genexpressie via post-transcriptionele mechanismen, n.l. door specifieke baseparing met in meer of mindere mate verwerkte transcripten, de (pre)mRNA's. De gevormde hybriden (ODN+RNA) zijn in staat om, afhankelijk van de positie waarop de ODN's met het (pre)mRNA hybridiseren, diverse post-transcriptionele processen zodanig te verstoren dat de vorming van het betreffende eiwit (translatie) wordt geremd. Afhankelijk van de chemische samenstelling van ODN's is het zelfs mogelijk dat activering plaatsvindt van intracellulaire RNases, zoals bijvoorbeeld RNaseH, om selectieve afbraak van het RNA gedeelte van de DNA/RNA duplex te bewerkstelligen. Ook hier blijken er, ondanks het aantrekkelijke

principe, in de (klinische) praktijk de nodige technische problemen te moeten worden overwonnen om effectieve en veilige toepassingen mogelijk te maken. Hieronder bevinden zich de slechte biologische stabiliteit van nucleïnezuren, non-antisense gemedieerde toxische effecten, de zeer beperkte delivery en het gebrek aan target cel specificiteit van ODN's. Binnen het bestek van dit hoofdstuk is een volledige bespreking (zie voor een review Akhtar, 1998) daarvan niet op zijn plaats, maar wordt volstaan de belangrijkste ontwikkelingen kort aan te geven. Op een drietal gebieden zijn de laatste jaren belangrijke stappen voorwaarts gemaakt te weten: (a) chemische modificaties, (b) doelwit selectie en (c) 'cellular delivery'.

Teneinde in cellen de benodigde tijd en stabiliteit voor een effectieve werking te bewerkstelligen bleken chemische modificaties van het oorspronkelijke nucleïnezuur noodzakelijk. De meeste antisense ODN's die momenteel ontwikkeld worden, bestaan uit een phosphorthioaat backbone waarin P(hosphor) vervangen is door S(ulphur). Een andere veelbelovende ontwikkeling binnen het scala aan mogelijke chemische modificaties zijn antisense ODN's waarbij de complete ribose-fosfaat backbone is vervangen door een polyamide backbone. Omdat het polyamide is opgebouwd uit N-(2-aminoethyl)glycine eenheden die met een peptide-achtige binding aan elkaar gekoppeld zijn, werd de naam Peptide Nucleic Acid (PNA) hieraan toegekend.

In de praktijk is gebleken dat het toepassen van door de computer voorspelde RNA structuren voor het bepalen waar een (pre)mRNA toegankelijk zou kunnen zijn voor ODN binding niet of nauwelijks werkt. Hierin is verbetering gekomen door het toepassen van een tweetal nieuwe methoden zoals RNaseH mapping en Scanning Combinatorial ODN arrays (Akhtar, 1998). Verbeteringen op het gebied van 'cellular delivery' van ODN's lopen parallel met datgene wat in *paragraaf 4.2.1* is besproken voor de niet-virale en fysische gen-overdrachtsystemen.

4.3.3 Ribozymen

Ribozymen zijn ook op (pre)mRNA gebaseerde antisense oligonucleotiden, echter met additioneel als intrinsieke eigenschap het vermogen om de splitsing van het (doelwit-) RNA in het RNA-ribozyme complex te katalyseren (gereviewed in James & Gibson, 1998). Er is een aantal verschillende klassen van ribozymen: de self-splicing groep I en groep II introns, RNaseP en verschillende katalytische motieven die in z.g 'zelf-splitsende' RNA's aanwezig zijn. Alleen deze laatste klasse van 'zelfsplitsende' RNA's is in het kader van dit hoofdstuk van belang, waarbij opgemerkt moet worden dat de katalytische motieven (basevolgorde van het RNA splitsende deel) van deze RNA-oligonucleotiden niet complementair zijn met het doelwit-RNA. Van deze motieven is in het kader van antisense strategieën het zogenoemde 'hammerhead' motief het best bestudeerd.

Het toepassingsgebied is in grote lijnen identiek aan de antisense strategie, waarbij met name in het AIDS-onderzoek de belangrijkste vorderingen worden gemeld. Ook de te nemen hindernissen zijn voor een belangrijk deel identiek aan datgene wat bij antisense over doelwit-selectie, 'cellular delivery', chemische modificaties en dergelijke is besproken.

4.3.4 Toepassingen

Antisense-technologie is een vorm van gentherapie die nadrukkelijk in de belangstelling is komen te staan door de toelating eind 1998 in Amerika van fomivirsen, het allereerste antisense oligonucleotide geneesmiddel ter wereld. Fomivirsen is een medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van oogontstekingen veroorzaakt door het cytomegalovirus bij AIDS-patiënten. Ondanks de vroege registratie in de Verenigde Staten van fomivirsen is het zeker niet zo dat de toepassing van antisense strategieën in de klinische praktijk bij andere toepassingen eveneens voorop loopt. Een overzicht verdeeld naar ziekte en type strategie is weergegeven in *tabel 4.8*.

Van de bijvoorbeeld 196 voor gentherapie van kanker geregistreerde klinische trials in de Verenigde Staten zijn er slechts vijf op de antisense benadering gebaseerd (Morgan & Blaese, 1999). Ook voor de andere ziekten is het aandeel momenteel nog bescheiden en beperkt zich tot antisense en ribozymen. Het onderzoek naar de werkzaamheid en toepassingen van antigen strategieën bevindt zich nog in de preklinische fase.

In Europa is fomivirsen in 1999 geregistreerd. Er zijn thans geen aanvragen voor nieuwe antisense producten in behandeling.

Tabel 4.8: Toepassingen van antisense strategieën.

Ziekte	Type strategie	Doelwit-gen(en)
Kanker (borst, darm, long)	Antisense	PKC-α, H-RAS, RAF
	Ribozyme	H-RAS, BCR-ABL, Pleiotrophin, BCL-2
Infectieziekten	Antisense	cytomegalovirus
(AIDS, Hepatitis, Retinitis)	Ribozyme	HIV-1, Hepatitis B&C virus
Reumatoïde artritis	Antisense	ICAM-1
	Ribozyme	Stromelysin

4.4 Regelgeving en ethische aspecten

Er wordt onderscheid gemaakt tussen de regelgeving die geldt voor de pre-klinische onderzoeksfase in het laboratorium (*in vitro*, proefdieren) en die voor de toepassing in de kliniek. Weliswaar vallen beide toepassingen onder het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen (Besluit GGO), maar daar waar in de pre-klinische onderzoeksfase sprake is van het vervaardigen van of handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's), b.v. bij het ontwikkelen van nieuwe virale vectoren, valt dit in Nederland onder 'ingeperkt gebruik'. In het Besluit GGO is zowel de Europese richtlijn 90/219/EEC voor ingeperkt gebruik ('contained use') als de richtlijn 90/220/EEC ('deliberate release') geïmplementeerd (EEC/90/219, 1990; EEC/90/220, 1990). Bij het toepassen van ggo's in de kliniek is er sprake van introductie in het milieu ('deliberate release'); zie verder *tekstblok 4.2*.

Tekstblok 4.2: Regelgeving voor klinisch onderzoek en voor registratie van gentherapeutische producten.

Bij de regelgeving die van belang is voor de toepassing van gentherapie kan voorts een onderscheid gemaakt worden tussen die regelgeving die betrekking heeft op het klinisch onderzoek en de regelgeving die betrekking heeft op registratie van een gentherapeutisch product als geneesmiddel. Voor het toezicht op klinisch onderzoek volgen de lidstaten van de EU een eigen nationaal beleid terwijl de registratie van het product als geneesmiddel op Europees niveau geregeld wordt.
In Nederland zijn voor het toezicht op het klinisch gentherapieonderzoek twee toetsingskaders van belang, te weten de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) en het Besluit GGO. Met ingang van 1 januari 1999 is de WMO gefaseerd ingevoerd. Bij deze wet is de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld die sinds 1 december 1999 de gentherapieprotocollen beoordeelt (medisch-ethische toetsing). Indien er bij de klinische gentherapiestudie sprake is van het gebruik van ggo's vallen deze werkzaamheden dus ook onder het Besluit GGO voor het in het milieu brengen van ggo's. Binnen dit kader wordt een risico-analyse uitgevoerd om de gevolgen voor mens en milieu van de toepassing van het ggo in de gentherapiestudie te beoordelen (waarbij met mens niet de patiënt bedoeld wordt). Het Bureau GGO, dat is ondergebracht bij het RIVM, bereidt voor het Ministerie van VROM de afhandeling van vergunningaanvragen voor, waarbij de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) optreedt als het onafhankelijke adviesorgaan van het Ministerie van VROM.
Volgens de Europese Commissie Richtlijn 2309/93, kunnen geneesmiddelen waarbij tijdens de productie recombinant DNA technologie gebruikt is alleen via de Centrale Europese Registratieprocedure worden toegelaten (EEC No 2309/93, 1993). Voor producten die onder deze richtlijn vallen is het dus niet mogelijk nationale regelgeving te ontwikkelen. Lange tijd was echter niet duidelijk of bepaalde producten (genetisch gemodificeerde cellen) die worden gebruikt bij *ex-vivo* gentherapie ook onder deze richtlijn vielen. Volgens een recent gepubliceerde Mededeling van de Commissie over de communautaire procedures voor vergunningen om geneesmiddelen in de handel te brengen (EU 98/C 229/03, 1998), omvat gentherapie een reeks procedés met als uiteindelijke doel de overdracht van een gen, dat wil zeggen een stuk DNA, naar menselijk weefsel en de expressie ervan *in vivo*. Daarnaast vallen ook autologe, allogene en xenogene cellen die voor hun toediening tot op zekere hoogte zijn bewerkt of aangepast (al of niet genetisch) om hun biologische kenmerken te veranderen onder deze richtlijn. Dit houdt in dat ook alle voor *ex-vivo* bestemde gentherapie producten als geneesmiddel beschouwd moeten worden. Tegelijkertijd heeft de gehanteerde definitie tot gevolg dat synthetische oligonucleotiden gebruikt bij antisense strategieën wel een geneesmiddel, maar geen gentherapie product zijn.
Bij een registratieaanvraag van een gentherapieproduct via de centrale Europese procedure zal in het geval van gebruik van een virale vector naast de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het product, ook een zogenaamde Environmental Risk Assessment deel uitmaken van de beslissing tot registratie door het Europese Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Door de CPMP wordt thans binnen het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMEA) een richtsnoer voorbereid waarin de kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidsaspecten van gentherapeutische producten besproken worden (EU CPMP/5863/93, 1993). Naar verwachting zal dit richtsnoer eind 2000 van kracht worden.

In de discussie over de ethische aanvaardbaarheid van gentherapie moet een onderscheid gemaakt worden tussen somatische gentherapie en kiembaan gentherapie. De discussie over de toelaatbaarheid van somatische gentherapie vond vooral in de jaren 80 plaats en is nagenoeg afgerond (Gezondheidsraad, 1997; Gordijn, 1999). De algemeen aanvaarde opvatting is nu dat de ethische vragen die bij somatische gentherapie aan de orde komen vergelijkbaar zijn met die bij orgaantransplantatie en celtherapie. Dit houdt echter niet in dat alle toepassingen in de somatische gentherapie moreel neutraal zijn. Genetische veranderingen van hersencellen, of in het kader van cosmetische ingrepen, zullen ethische vragen blijven oproepen.

Bij kiembaan gentherapie spelen andere ethische aspecten een rol. De genetische modificaties worden bij deze vorm van therapie immers aan het nageslacht doorgegeven. Op dit moment wordt kiembaan gentherapie bij mensen niet aanvaardbaar geacht. Toch is, met het toenemen van de technologische mogelijkheden, de discussie over de ethische aanvaardbaarheid van deze vorm van therapie nog niet afgerond (Gordijn, 1999). Een van de argumenten voor het toestaan van kiembaan gentherapie is dat bij bepaalde ernstige genetische aandoeningen deze therapie de enige behandelingsmogelijkheid zou kunnen zijn (Gordijn, 1998). Tegenstanders voeren aan dat de risico's voor de eerste proefpersonen en toekomstige generaties nu niet in te schatten zijn en dat het in principe toestaan van deze techniek misbruik voor eugenetische toepassingen vergroot. In Nederland rust thans een moratorium op de kiembaan gentherapie. Gezien de nog lopende discussie is niet te verwachten dat kiembaan gentherapie op korte termijn uitgevoerd zal worden, ook al zou dit binnenkort technisch mogelijk zijn.

4.5 Vooruitzichten

Het onderzoek aan gentherapie heeft zich de afgelopen 10 jaar gekenmerkt door een aantal belangrijke 'ups and downs'. Na de periode van 'hype' in het begin van de jaren '90, die de wondergeneesmiddelen van de toekomst voorspelde, kregen we de periode van teleurstelling en cynisme van het midden der 90-er jaren. Thans zijn we, ondanks het ongelukkige recente sterfgeval in de Verenigde Staten, aangeland in een fase van reële en gestage vooruitgang. Het veld van de gentherapie heeft zich inmiddels ontwikkeld tot een stevig wetenschappelijk vakgebied. Naar verwachting zullen de komende vijf jaar de eerste 2^{e} en 3^{e} generatie vectoren (met specifieke 'targeting' van doelwit-cellen) in klinische fase 3 studies getest worden, en zullen ook de eerste successen door de gentherapie geboekt worden. Dat wil zeggen, het met behulp van statistisch significante gegevens aantonen dat een gentherapie-protocol inderdaad resulteert in een significante verbetering van de klinische toestand van patiënten (Anderson, 1998; Morgan & Blaese, 1999). Op de korte termijn lijken vooralsnog de toepassingen als het direct doden van tumorcellen via locale injectie van virale vectoren, de immunotherapie met behulp van DNA-vaccins of de stimulatie van angiogenese voor hart- en vaatziekten (bio-bypass) het meest kansrijk. Dit vanwege de hiervoor vereiste relatief inefficiënte gen-overdracht en kortdurende gen-expressie. Het gaat daarbij niet meer om het duurzaam repareren van een defect gen bij een monogenetische ziekte, maar om een tijdelijk en lokaal werkend medicijn. In dit licht zal de eerste officiële registratie van een gentherapie-product waarschijnlijk niet voor het jaar 2003-2005 in de Verenigde Staten te verwachten zijn. Echter in een tijdspanne van 5-15 jaar van nu, zal het aantal gentherapie-producten waarschijnlijk exponentieel toenemen, mede ook door de te verwachten sterke toename van gekarakteriseerde genen als resultaat van het Humane Genoom project (zie ook *hoofdstuk 2 van deel B*).

In Nederland is voor de (nabije) toekomst te voorzien dat voornamelijk adeno-associated virussen en 'ontmantelde' lentivirussen zullen worden gebruikt als vector voor gentherapie. Adenovirussen, waar zeer veel onderzoek aan gedaan wordt, zullen als vector alleen dan een goede kans maken indien er een oplossing wordt gevonden voor de

immunologische reactie die optreedt tegen deze virussen. Tevens zal meer onderzoek plaats gaan vinden aan het 'targeten' van de vector. Voor de iets verdere toekomst valt hierbij te verwachten dat er vectoren ontwikkeld zullen worden die bestaan uit artificiële virussen ingepakt in polymeren, en voorzien van specifieke 'homing devices'. Hiermee kunnen mogelijk de problemen van zowel de virale als de niet-virale vectoren worden ondervangen.

Wat het klinisch onderzoek betreft lijkt het aantal gentherapeutische studies een toename te vertonen. Het toepassingsgebied breidt zich langzaam uit (onder andere naar hart- en vaatziekten en reuma). Verdere toename van het aantal studies en uitbreiding van het toepassingsgebied zal sterk afhankelijk zijn van de ontwikkeling van geschikte vectoren.

Literatuur

Akhtar S, Agrawal S. In vivo studies with antisense oligonucleotides. Trends Pharmacol Sci 1997; 18: 12-18.

Akhtar S. Antisense technology: selection and delivery of optimally acting antisense oligonucleotides [editorial]. J Drug Target 1998; 5: 225-234.

Anderson WF. Human gene therapy. Nature 1998; 392: 25-30.

Anderson WF. The ADA human gene therapy clinical protocol. Hum Gene Ther 1990; 1: 327-362.

Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. Science 1995; 270: 475-480.

Caruso M, Woo SLC. Somatic gene therapy: from basic science to clincal applications. OECD: Novel Systems for the study of Human Disease, 1998: 55-62.

Crommelin DJA. Niet alleen meer het virus als vector. Pharm Weekbl 1999; 134: 891-896.

Eb AJ van der. Mogelijkheden en beperkingen van de gentherapie. Pharm Weekbl 1999; 134: 897-901.

Editorial, Nature. The increasing opacity of gene therapy. Nature 1999; 402: 107.

EEC No 2309/93. Council regulation of 22 July 1993 laying down community procedures for the authorization and supervision of medical products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1993.

EEC/90/219. Council Directive of 23 April 1990 on the contained use of genetically modified micro-organisms. 1990.

EEC/90/220. Council Directive of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms. 1990.

EU 98/C 229/03. Mededeling van de Commissie over de communautaire procedures voor vergunningen om geneesmiddelen in de handel te brengen, juli 1998.

EU CPMP/5863/93. Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (draft). 1993.

Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949-955.

Gerritsen WR, Hoogervorst EM, Beusechem VW van, Haisma HJ, Pinedo HM. Het gebruik van gentherapie voor de behandeling van ziekten bij mensen. Ned Tijdschr Geneeskd, in druk.

Gezondheidsraad. Commissie Gentherapie: Gentherapie. 1997/12. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997.

Gordijn B. Ethische aspecten van Gentherapie. Syllabus 10e Anselmus Colloquiem, 26 November 1998. Utrecht, 1998.

Gordijn B. Het ethische debat. Somatische gentherapie en kiembaan gentherapie. Pharm Weekbl 1999; 134: 903-906.

Graham FL, Eb AJ van der. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. Virology 1973; 52: 456-467.

Gura T. Repairing the genome's spelling mistakes. Science 1999; 285: 316-318.

Helene C. Specific control of gene expression by oligonucleotides: from chemistry to clinical aspects. Ann Pharm Fr 1997; 55: 95-103.

Hollon T. Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Nat Med 2000; 6: 6.

Hoogervorst EM, Gerritsen WR. Ontwikkelingen in gentherapie. Nieuwe mogelijkheden voor ongeveer 2000 aandoeningen. Pharm Weekbl 1999; 134: 886-890.

Illman J. Gene Therapy in Europe: New initiatives seek streamlined debate. J Nat Cancer Inst 2000; 92: 188-190.

James HA, Gibson I. The therapeutic potential of ribozymes. Blood 1998; 91: 371-382.

Jorgensen C, Gay S. Gene therapy in osteoarticular diseases: where are we? Immunol Today 1998; 19: 387-391.

Kovesdi I, Brough DE, Bruder JT, Wickham TJ. Adenoviral vectors for gene transfer. Curr Opin Biotechnol 1997; 8: 583-589.

Langer R. Drug delivery and targeting. Nature 1998; 392: 5-10.

Levine F, Leibowitz G. Towards gene therapy of diabetes mellitus. Mol Med Today 1999; 5: 165-171.

Morgan RA, Blaese RM. Gene therapy: lessons learnt from the past decade. BMJ 1999; 319: 1310.

TNO-Preventie en Gezondheid. Haalbaarheid Centrale Faciliteit voor Vectorproductie. TNO-rapport PG/VGZ/2000. Leiden: TNO-PG, maart 2000.

Verma IM, Somia N. Gene therapy: promises, problems and prospects. Nature 1997; 389: 239-242.

5 BETEKENIS VAN 'GENOMICS' VOOR DE TOEKOMST VAN DE FARMACOTHERAPIE

H.G.M. Leufkens

Samenvatting

Begin 2001 werd met veel publiciteit en opwinding de vrijwel complete opheldering van het menselijk genoom bekend gemaakt. Dit ging gepaard met een golf van optimisme over de consequenties van deze mijlpaal in de biomedische wetenschappen voor het ontrafelen van de oorzaken, en het ook beter voorkomen en behandelen, van ziekten. Er wordt verwacht dat de *'genomics'* op vele manieren zal ingrijpen in de wijze waarop nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld, gebruikt en op hun effecten geëvalueerd worden. De grote vertaalslag van de kale informatie uit het humaangenoom-project, cynisch gezegd niet meer dan een telefoonboek met 'nullen en eenen', is begonnen. Naast de vraag hoe de toegenomen kennis van het menselijk genoom zal bijdragen tot het ontwikkelen van betere medicijnen (waarop in *hoofdstuk 2 van deel B* wordt ingegaan), is een belangrijke vraag welke rol deze kennis kan spelen bij een beter gebruik van reeds bestaande middelen.

'Farmacotherapie op maat van de genenkaart' is de centrale gedachte van de farmacogenetica. Patiënten die vanwege hun genetisch profiel geen baat hebben bij een geneesmiddel omdat het middel niet werkt of omdat ze een grotere kans op bijwerkingen hebben, zouden idealiter het geneesmiddel niet moeten krijgen. Deze ontwikkeling past in het streven naar doelmatigheid in de gezondheidszorg door het bevorderen van beter op het individu toegesneden zorg en een efficiënt gebruik van schaarse financiële middelen. De farmacogenetica zal echter zeker geen panacee zijn om alle tot dusver onverklaarde geneesmiddeleffecten op te helderen. De inbedding van 'genomics' in de farmacotherapie en de zorg als geheel zal indringende vragen oproepen inzake privacy en ethische afwegingen. De selectie van patiënten die goed reageren op een geneesmiddel en daarmee het uitsluiten van anderen, kan leiden tot 'orphan patients' en een stijging van de kosten voor farmacotherapie ('een maatpak is vrijwel altijd duurder'). Genotypering in relatie tot de farmacogenetica dient in principe los gezien te worden van DNA-typering in algemene zin in het kader van voorspellende geneeskunde of genetische screening van het risico op ziekte. In de praktijk lijkt dit niet altijd haalbaar, waardoor een aantal ethische vraagstukken nog niet afdoende is opgelost. Er is veel te winnen voor patiënten bij een zorgvuldige toepassing van de genetica in de farmacotherapie.

5.1 Inleiding

Dit rapport gaat in algemene zin over de toekomst van de farmacotherapie, in alle facetten van ontwikkeling, regulering, voorschrijven en gebruik van farmaca. Als er één belangrijke ontwikkeling is die in dit verband tot de verbeelding spreekt, dan is dat de snel groeiende kennis inzake de '*genomics*'. De wereld van de '*genomics*' zal op vele manieren ingrijpen in de wijze waarop nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld, gebruikt en op hun effecten geëvalueerd worden (Arlington, 1999). Over de toepassing van de genetica bij het zoeken naar nieuwe medicijnen is in *hoofdstuk 2 van deel B* reeds gerapporteerd. Het humaan genoom is inmiddels grotendeels in kaart gebracht. Het bevat tussen de 30.000 en 40.000 genen die de erfelijke informatie bevatten voor de aanmaak van afzonderlijke menselijke eiwitten (Science 2001, 291, nr. 5507, 16 February; Nature Genetics 2001; 27, nr. 2, 15 February). Sommige eiwitten kunnen op hun beurt weer voor nieuwe aangrijpingspunten of benaderingen zorgen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, die zelf al dan niet een eiwit zijn (Roses, 2000). Wat vast staat is dat in

de sequentie van DNA naar eiwit en van eiwit naar geneesmiddel een geweldig reservoir ligt voor nieuwe concepten voor de farmacotherapie, zowel wat betreft de hardware (nieuwe werkzame stoffen en toedieningswegen), alsook wat betreft de software van de farmacotherapie (informatie, voorschrijven, selectie van patiënten in responders +/-) (Mancinelli et al., 2000).

Dicht tegen de *'pharmacogenomics'* aan ligt het gebied van de *'proteomics'*, de wetenschap die zich bezig houdt met het 'vertalen' van genetische informatie naar voor de farmacotherapie bruikbare eiwitten, zowel als geneesmiddel alsook als aangrijpingspunt in het lichaam (Baily et al., 1998). Van het boeiende en fascinerende onderzoeksgebied van de proteomics wordt verwacht dat het de brug kan slaan tussen de kale informatie uit het humaan genoom project, cynisch gezegd niet meer dan een telefoonboek met 'nullen en eenen', en de functies die daaruit af te leiden zijn (Evans et al., 1999). Deze vertaalslag is ook een sterk door de informatica gedreven activiteit, met als gevolg dat het gebied van de bio-informatica een onlosmakelijk verbonden pijler is geworden van deze ontwikkelingen (Graham-Smith, 1999). Toen in het najaar van 2000 dr. R. Scott, één van de grote pioniers op het gebied van de 'pharmacogenomics', Nederland bezocht, voorspelde hij dat rond 2010 de moleculaire basis van de meest belangrijke ziekten zou zijn ontrafeld, mits de koppeling tussen de *'genomics'*, de bio-informatica en de etiologie/epidemiologie van ziektes een succes zal worden. Daarmee zou een immens reservoir aan conceptuele benaderingen om deze ziekten vervolgens farmacotherapeutisch te bestrijden, beschikbaar komen (Sander, 2000).

Daarnaast zijn de vorderingen op het gebied van DNA-technologie die kunnen 'voorspellen' of het toedienen van een geneesmiddel leidt tot een gewenst dan wel ongewenst effect, snel groeiend. Hierbij lijkt een farmacotherapie-model van een 'medicijn op maat' steeds dichter bij de werkelijkheid te komen. Reeds eerder is gewezen op de uitspraken van dr. P. Goodfellow in het kader van de AMC-lezing 1999 van *'The era of personalized medicine'* (Feenstra, 1999).

De Gezondheidsraad benoemt drie belangrijke redenen waarom er voor de farmacogenetica, de genetische beïnvloeding van geneesmiddeleffecten, op dit moment zo'n sterke belangstelling is (Gezondheidsraad, 2000):

- de toegenomen kennis van het menselijk genoom;
- de mogelijkheid om iatrogene effecten (bijwerkingen) te voorkomen, te verklaren en eerder op te sporen;
- het streven naar doelmatigheid in de gezondheidszorg door beter op het individu toegesneden zorg en voorkoming van verspilling, en daarmee kostenbesparingen.

In dit hoofdstuk willen we een aantal zaken samenbrengen onder de noemer van de betekenis van 'genomics' voor de toekomst van de farmacotherapie.

5.2 Farmacotherapie op maat van de genenkaart

Bijna 25 jaar geleden (op 29 oktober 1976) hield de hoogleraar farmacologie Breimer in Leiden zijn inaugurele rede met de titel 'Farmacotherapie op maat' (Breimer, 1976). Het denken in geïndividualiseerde farmacotherapie op geleide van de prognose van de patiënt, leeftijd, geslacht, co-morbiditeit (zoals nier- of leverproblemen), ernst van de

ziekte, co-medicatie met interactierisico, voeding, etc. heeft reeds lang een uitvoerige belangstelling binnen de farmacotherapie. De goede voorschrijver laat deze factoren meespelen in de keuze voor een bepaald geneesmiddel, de dosering, de duur van de behandeling, etc. Sinds de vrijwel volledige invoering van geautomatiseerde medicatiebewakingsystemen in de farmacie, spelen apothekers een belangrijke ondersteunende rol bij het voorkómen van interacties, het rekening houden met contra-indicaties en het bevorderen van de juiste dosering en duur van behandeling. De toegenomen en verfijnde kennis van farmacokinetiek en -dynamiek ondersteunt voorschrijvers en apothekers de farmacotherapie op maat verder te perfectioneren (Bolhuis, 2001).

Nu de genetica zo'n sterke vlucht heeft genomen en steeds meer informatie beschikbaar komt over het feit dat de lotgevallen en effecten van geneesmiddelen genetisch bepaald worden, lijkt farmacotherapie op maat van de genenkaart een concept dat zeer tot de verbeelding spreekt (Leufkens et al., 1999). Immers het genetisch profiel van een patiënt is sterk gecorreleerd aan de wijze waarop het lichaam op een geneesmiddel reageert, zowel in positieve zin (werking, kwaliteit van leven) als in negatieve zin (bijwerkingen). Voor goed inzicht in dergelijke profielen zijn genetische polymorfismen relevant. Een polymorfisme is een mutatie in een gen die in minstens 1% van de populatie voorkomt. Hoewel niet elk polymorfisme klinisch van betekenis is, wordt de lijst van voor de farmacotherapie relevante genetische polymorfismen steeds langer.

Dergelijke voor de farmacotherapie relevante polymorfismen kunnen in sommige gevallen alleen relevant worden wanneer er een geneesmiddel wordt gebruikt. Een klassiek voorbeeld van een dergelijke gen–geneesmiddel interactie is het optreden van ernstige anemie bij patiënten met een erfelijke glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiëntie. Deze erfelijke eigenschap komt voor bij ongeveer tien procent van de Amerikaanse zwarte bevolking en vanwege de ligging op het X-chromosoom meer bij mannen dan bij vrouwen. Normaliter merkt de persoon die het G6PD-enzym mist hier weinig van (Maitland-van der Zee et al., 2000). De afwezigheid wordt pas merkbaar wanneer bepaalde geneesmiddelen, zoals malariamiddelen, sulfonamiden en salicylaten (aspirine) in hoge doseringen, worden gebruikt. Dan treedt er snel hemolyse op, waarbij vooral de oude rode bloedcellen het moeten ontgelden. Het gaat dus om de combinatie van polymorfisme én geneesmiddel die noodzakelijk is voor het effect.

Geheel anders is de situatie wanneer het genotype en/of het gebruik van het geneesmiddel ook al zelf geassocieerd is met de uitkomst. Een bekend voorbeeld is het risico van diepveneuze trombose al dan niet in aanwezigheid van Factor V Leiden polymorfisme en gebruik van de anticonceptiepil. Wanneer een vrouw niet de pil gebruikt en ook geen draagster is van Factor V Leiden is de kans op een diepveneuze trombose ongeveer 1 op de 10.000 persoonsjaren. Dragerschap van Factor V Leiden verhoogt het risico met een factor 6 en bij het gebruik van de pil gaat gemiddeld gesproken dit risico omhoog met een factor 3. Echter, in de situatie van gelijktijdig voorkomen van dit genotype én de determinant pilgebruik stijgt het risico met een factor 30 ten opzichte van baseline (Vandenbroucke et al., 1996).

Genetische polymorfismen kunnen op verschillende wijzen invloed uitoefenen op de reactie van patiënten ten aanzien van geneesmiddelen. De meest bekende is dat er genetische polymorfismen bestaan voor enzymsystemen die een rol spelen bij het metabolisme van verschillende medicijnen (farmacokinetische gen-geneesmiddel interactie). Er is

de laatste decennia erg veel informatie beschikbaar gekomen over de verschillende genotypen van enzymsystemen die betrokken zijn bij de omzetting, en daarmee met de uitscheiding, van geneesmiddelen in het lichaam. Wanneer deze enzymsystemen of actiever, of minder actief zijn dan normaal of helemaal afwezig, kan dat voor een aanzienlijke variatie zorgen in de hoeveelheid werkzame stof die in het lichaam aanwezig is of blijft. Bekende voorbeelden zijn het N-acetyltransferase systeem (relevant voor de omzetting van middelen als isoniazide en procaïnamide) en het omvangrijke cytochroom P450 (CYP) systeem (Kleyn et al., 1998). In feite kan de genetisch bepaalde variatie in geneesmiddelmetabolisme gezien worden als een doseringsprobleem, tenzij het gaat om zogenaamde 'prodrugs', geneesmiddelen die hun therapeutische werking pas verwerven na omzetting in het lichaam. Of patiënten krijgen te weinig (*'rapid metabolizers'*) waardoor er geen gewenst effect optreedt, of er treedt overdosering op met alle nare gevolgen van dien (*'poor metabolizers'*); zie *tabel 5.1*.

Een tweede mogelijkheid is dat er polymorfisme bestaat ten aanzien van het aangrijpingspunt van het geneesmiddel (farmacodynamische gen-geneesmiddelinteractie). Met de toename in de kennis van de grote verscheidenheid van geneesmiddelreceptorsystemen is het duidelijk geworden dat deze verscheidenheid voor een deel ook in termen van genetisch polymorfisme verklaard kan worden. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor de effecten van een geneesmiddel, en dan vooral de bedoelde. Er komen steeds meer aanwijzingen beschikbaar dat mogelijke oorzaken van verschillende repons van patiënten in de psychiatrie gezocht moeten worden in polymorfisme in de serotonine- en/of de dopaminereceptoren (Chou et al., 2000). Recent is ook relevante informatie beschikbaar gekomen over polymorfisme van de ß-2-receptor en de gevolgen die dit heeft voor de behandeling van patiënten met astma met middelen die op deze receptor werken (Hancox et al., 1998).

Een belangrijke ontwikkeling is de groeiende kennis over eiwitten die een rol spelen in het transport van geneesmiddelen over membramen (Van Asperen et al., 1999). Genetische variatie in deze transportsystemen, zoals bijvoorbeeld het P-glycoproteïne, hebben een duidelijke relatie met de werking van farmaca. Onderzoek naar de resistentie tegen bijvoorbeeld antikankermiddelen, vooral bij patiënten die resistent bleken te zijn tegen meerdere middelen ('multiple drug resistance': MDR) heeft belangwekkende kennis opgeleverd inzake verschillende MDR-genen. Variatie in deze genen is sterk gecorreleerd met het stimuleren dan wel blokkeren van transportsystemen, die op hun beurt weer een positief of negatief effect hebben op de werking van farmaca. Middelen die de P-glycoproteïne werking remmen, en daarmee de opname in het maagdarmkanaal stimuleren (zoals bijvoorbeeld het cyclosporine), worden tegenwoordig onderzocht met het doel middelen tegen kanker die tot dusver allen via een injectie konden worden toegediend, ook voor oraal gebruik geschikt te maken.

Tabel 5.1: Gen-geneesmiddel interacties.

	Metabolisme	Geneesmiddel-receptor	Ziekteproces
Aard gen-geneesmiddel interactie	Farmacokinetisch	Farmacodynamisch	Etiologisch
Vooral relevant voor studies naar	Bijwerkingen	Effectiviteit	Beide

De derde route van farmacogenetische beïnvloeding die nauw samenhangt met het voorgaande is die van geneesmiddeleffecten die voortvloeien uit het ziekteproces zelf, de etiologische route. Immers het wordt steeds duidelijker dat er een aanzienlijke genetische variatie bestaat in het ontstaan van ziekten en hoewel de nadruk in dergelijk onderzoek vooral etiologisch van aard is - dit wil zeggen hoe komt een ziekte tot stand en welke rol spelen de genetica daarin - blijkt dat deze genetisch bepaalde mechanismen ook van invloed zijn op de wijze waarop farmaca in dat ziekteproces inwerken. Bekende voorbeelden hier zijn Apoε-polymorfismen, de ziekte van Alzheimer en de response van farmaca bij deze ziekte, cholesteryl ester transfer protein (CETP), het risico van atherosclerose en de werking van statines, Factor V Leiden en tromboserisico en de mate waarin dit risico beïnvloed wordt door het gebruik van de anticonceptiepil (Kuivenhoven et al., 1998).

5.3 Onderzoek naar en voorkómen van bijwerkingen van geneesmiddelen

Met de opkomst van de genetica is ook het onderzoek naar de bijwerkingen van medicijnen op populatieniveau (*'postmarketing surveillance'*) ingrijpend veranderd. In toenemende mate wordt duidelijk dat de epidemiologische geneesmiddel–uitkomst relatie in vele gevallen ook genetisch bepaald wordt. Het ontrafelen van de vraag: is een bepaalde uitkomst in een populatie die geneesmiddelen gebruikt toe te schrijven aan die geneesmiddelen of zijn er andere factoren in het spel, is ingrijpend aan het veranderen. Immers een mogelijk verband tussen geneesmiddel en patiënt-uitkomst kan ook of uitsluitend door de aanwezigheid van een bepaald genotype bepaald zijn. In het geval van type A bijwerkingen (ongewenste effecten die veelal door de farmacodynamische eigenschappen van het geneesmiddel verklaard kunnen worden) zijn die polymorfismen relevant die samenhangen met metabolisme en kinetiek (bijvoorbeeld CYP450) (Kleyn et al., 1998).

Een goed voorbeeld van een gebied waar aanzienlijke vorderingen worden gemaakt met het voorkómen van bijwerkingen door patiënten te genotyperen op bijvoorbeeld CYP2D6 is de psychiatrie. Chou en zijn collega's vonden onlangs dat wanneer psychiatrische patiënten werden ingedeeld op basis van hun CYP2D6 activiteit (in vier groepen: *ultra-, efficient-, intermediate-*, *poor metabolizer),* de *'poor metabolizer'*-groep (12% van alle patiënten) 70% van de patiënten bijwerkingen vertoonde (Chou et al., 2000). Interessant was dat vanuit het oogpunt van kosten ook de *'ultra metabolizer'* groep gemiddeld 4.000 tot 6.000 US dollars per jaar duurder was vanwege een sterk verminderde geneesmiddelrespons en daarmee hogere behandelkosten voor ziekenhuisopnames etc.

Elders wordt in dit rapport gewezen op de zogenaamde type B bijwerkingen ook wel 'patient reactions' worden genoemd, verwijzend naar de patiënt zelf als belangrijke verklarende variabele (zie *hoofdstuk 7 van deel B*). Onder deskundigen op het gebied van de geneesmiddelbewaking ('postmarketing surveillance') wordt er steeds meer van uitgegaan dat wanneer een type B bijwerking optreedt primair aan een genetische verklaring moet worden gedacht (Meyer, 2000).

5.4 De genenkaart verklaart niet alles

Vinden we een op basis van dierexperimenteel of klinisch onderzoek verwachte gen-geneesmiddel interactie ook wel terug wanneer we op populatieniveau onderzoek doen? Daar is nog eigenlijk vrij weinig van bekend. Eerder hebben wij erop gewezen dat het in vitro gevonden polymorfisme van de β_2-receptor weliswaar in experimenteel onderzoek terug te vinden was in de variatie van enkele longfunctieparameters, maar in de praktijk niet eenduidig leek te correleren met echte klinische uitkomsten (Leufkens et al., 1999).

Er zal door de genetische sturing van de farmacotherapie, die per definitie niet-random zal verlopen, een zeker risico ontstaan van *'confounding by genetics'*. Dit zijn effecten die worden waargenomen bij medicijngebruikers waarbij de vraag aan de orde is of een relevant polymorfisme van de patiënt bekend was, of er rekening mee is gehouden door de voorschrijver en of er uiteindelijk wel sprake is geweest van een gen-geneesmiddel interactie. Dit soort vragen zal het werk van de farmaco-epidemioloog die geneesmiddeleffecten wil verklaren de komende tijd in sterke mate bepalen en stimuleren om inventief met onderzoeksopzet en beschikbare data om te springen (Maitland-van der Zee et al., 2000).

Zoals gesteld is ook relevante informatie beschikbaar gekomen over polymorfisme van de β-2-receptor en de gevolgen die dit heeft voor de behandeling van patiënten met astma met middelen die op deze receptor werken (Hancox et al., 1998). De ontdekking van de genetische variatie in de β-2-receptor is een interessant voorbeeld van hoe diverse onderzoekers, zowel in klinisch als epidemiologisch onderzoek door genotypering achteraf proberen de gevonden variatie in respons in een trial of een patiënt-controle onderzoek te verklaren. De resultaten van dergelijk posthoc farmacogenetisch onderzoek zijn tot nu toe nogal wisselend. Sommige onderzoekers kunnen een belangrijke deel van die variatie genetisch verklaren, bij andere studies lukte dat veel minder.

De genetische sturing van farmacotherapie kan uiteraard ook heel onbewust, althans wat betreft het besef van de rol van genetische parameters, plaats hebben. Een interessant voorbeeld is de farmacogenetica van de behandeling van hypertensie. Het is reeds eerder in dit rapport genoemd. Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Ongeveer 10% van de volwassen bevolking in Nederland heeft een te hoge bloeddruk. Ondanks de beschikbaarheid van veel verschillende middelen blijkt bij een groot aantal mensen met hypertensie de bloeddruk erg moeilijk onder controle te krijgen. Bij deze mensen blijft dus het risico op beroerte en hartinfarcten verhoogd.

Met betrekking tot behandeling van hypertensie is inmiddels een groot aantal genen bekend: het CYP2D6 (β-blokkers worden vooral via dit enzym gemetaboliseerd), het β-receptor G eiwit systeem, het alfa-adducine en het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). Recent zijn er aanwijzingen gevonden dat bepaalde polymorfismen van het alfa-adducine-gen (ook in interactie met RAAS-genen) van belang zijn voor het effect van zoutrestrictie en diuretica op de bloeddruk. Deze serie van nu bekende genen - wetende dat er waarschijnlijk nog vele zullen volgen - die relevant zijn voor de farmacotherapeutische behandeling van hypertensie, laat zien dat er vele verschillende mechanismen zijn waarlangs de effecten van antihypertensiva geïnterpreteerd kunnen worden. Ook omdat antihypertensiva naast het bloeddrukverlagend effect ook andere effecten hebben die van belang kunnen zijn voor hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld effecten op

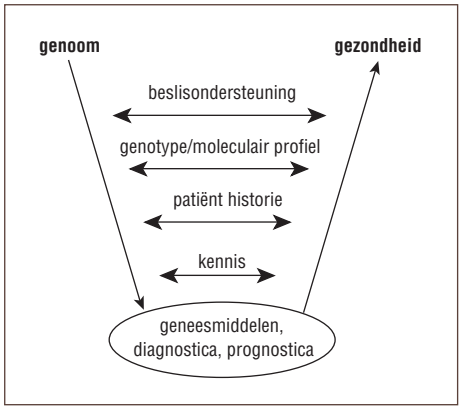
stolling, lipidenspectrum of het glucose-metabolisme) kan een verschil in effect op bloeddruk niet zonder meer worden doorvertaald naar een patiënt-patiënt verschil in risico op hart- en vaatziekten. In de praktijk van de behandeling van hypertensie volgt het voorschrijven waarschijnlijk onbewust de reacties van patiënten op al deze gen-geneesmiddel interacties (Roses, 2000).

Het voorbeeld van de behandeling van hypertensie laat ook zien dat in het proces van *'trial and error'* van het instellen van farmacotherapie, waarom bepaalde middelen geprobeerd worden, gestopt worden, waar overgeschakeld wordt naar andere middelen, etc., er voortdurend selectieprocessen plaatsvinden van responders en non-responders. Deze selectieprocessen worden naar alle waarschijnlijkheid, zo blijkt nu, ook genetisch beïnvloed. Het ontrafelen van deze selectieprocessen is van grote betekenis. Immers, nog steeds stopt tussen de 40-60% van patiënten onbedoeld of te vroeg met chronische therapie (o.a. met antihypertensiva, antidepressiva, cholesterolverlagers).

5.5 De spreekkamer van de dokter als broedplaats voor nieuwe farmaca

Of de farmacogenetica ook in praktische zin zijn intrede in het keuzeproces rondom farmacotherapie maakt, zal vooral afhankelijk zijn van het antwoord op de vraag of de geneeskunde en farmacie er in slagen om farmacogenetische informatie ook beschikbaar te krijgen in de spreekkamer van de dokter. Het ligt voor de hand dat de kennis over gen-geneesmiddel interacties keuzes in de farmacotherapie gaat sturen (Mancinelli et al., 2000). Bij de individualisering van de farmacotherapie zal dan ook met het genetisch profiel van de patiënt rekening gehouden moeten worden, net zo goed als gelet wordt op leeftijd, verminderde nierfunctie of contra-indicaties bij het voorschrijven van geneesmiddelen. De genenkaart zal in de toekomst waarschijnlijk voor de voorschrijvend arts een belangrijk instrument zijn om farmacotherapie op maat te leveren. Aan een '*slow metabolizer'* zal een lagere dosering van een antipsychoticum voorgeschreven dienen te worden; een draagster van Factor V Leiden kan beter geen anticonceptiepil gebruiken (Vandenbroucke et al., 1996). Ongeveer 1 op de 6 personen is drager van het CETP *B2B2* genotype en het lijkt niet zinvol deze personen met statines (cholesterolverlagers) te behandelen ter preventie van atherosclerose en andere cardiovasculaire uitkomsten (hartinfarct, beroerte) (Kuivenhoven et al., 1998). De lijst van voor de farmacotherapie relevante polymorfismen wordt steeds langer en de vraag rijst nu op welke wijze dit zal doorwerken in de praktijk van alle dag. Tegen deze achtergrond is het belangrijk vast te stellen dat de ontwikkelingen op het terrein van de '*genomics*' samengaan met een sterke integratie van enerzijds de ontwikkeling van farmaca en anderzijds de uiteindelijke toepassing ervan (Sander, 2000).

Sander heeft onlangs een sterk tot de verbeelding sprekende analyse van de sterke koppeling tussen geneesmiddelenontwikkeling en patiëntenzorg gegeven die schematisch in *figuur 5.1* staat. Door sterke paralleliteit van farma-R&D en patiëntenzorg met medicatie worden geneesmiddelen steeds meer de *'binding factor'* tussen het genoom en gezondheid. Ontrafeling van het genoom bij personen met een ziekte in vergelijking tot personen die de ziekte niet hebben zal primair de weg moeten wijzen in de richting van



Figuur 5.1: Van genoom naar geneesmiddel (de farma-R&D-lijn) en van geneesmiddel naar gezondheid (de patiëntenzorg-lijn) (Bron: Sanders, 2000).

aangrijpingspunten tot farmacologische beïnvloeding. Patiënten en hun organisaties zullen daar een belangrijke rol in gaan spelen. Zij hebben immers belang bij het vinden van betere medicijnen en zijn tegelijkertijd de *'dragers'* van de genetisch richtinggevende informatie.

Patiënten en hun *'gezonde'* evenbroeders of -zusters staan aan de basis van deze benadering van *'pharmacogenomics'*. DNA-technologieën, SNP-chips, etc. zijn de instrumenten die deze informatie bij elkaar moeten brengen en, wanneer relevante genotypen zijn gevonden, deze epidemiologisch te kwantificeren onder de algemene bevolking (McCarthy et al., 2000; Pfost et al., 2000).

Een relevante casus in dit verband is die van het antikankermiddel trastuzumab**.** Dit is een monoklonaal antilichaam dat uitsluitend werkzaam is tegen borstkanker bij vrouwen die overexpressie hebben van het gen *HER2*. Dit gen komt voor bij 25-30% van de vrouwen met borstkanker. Trastuzumab remt het gen *HER2*. De ontwikkeling van trastuzumab als middel in de oncologie en vervolgens de gerichte toepassing bij die vrouwen die er wellicht baat bij hebben is een duidelijk voorbeeld van het hand in hand gaan van geneesmiddelenontwikkeling en patiëntenzorg.

Een vergelijkbare ontwikkeling zien we bij het zoeken naar werkzame middelen tegen de ziekte van Alzheimer. Toen in het begin van de jaren negentig enkele mogelijk bruikbare verbindingen werden onderzocht als geneesmiddel tegen de ziekte van Alzheimer waren de eerste bevindingen nogal teleurstellend. Ongeveer een derde van de patiënten reageerde niet, een derde vertoonde bijwerkingen en slechts bij een derde werd enig effect waargenomen. De onderzoekers konden in die tijd nauwelijks voorspellen wie de responders waren en wie niet. Het etiologisch ontrafelen van deze ziekte in termen van genetica (bijvoorbeeld de rol van ApoE 2/3 en ApoE 4) en het selecteren van patiënten die wel reageren en het uitsluiten van hen die dat waarschijnlijk niet doen, is hier een belangrijke en bruikbare strategie gebleken (Graham-Smith, 1999).

We weten inmiddels dat ongeveer 80% van de patiënten met het genotype ApoE 2/3 een verbetering laten zien bij een van de eerste geneesmiddelen tegen Alzheimer (tacrine), terwijl bij patiënten met ApoE 4 er een duidelijke verslechtering van de ziekte bij toepassing van tacrine optreedt. Bij deze verwevenheid van geneesmiddelontwikkeling en het gericht inzetten van bruikbare farmaca is de rol van patiëntenorganisaties onont-

beerlijk. Zeker in de Verengde Staten zien we dat er tussen consumenten- en patiëntenorganisaties en 'genomic' bedrijven sterke allianties aan het ontstaan zijn. Dr. R. Scott sprak in dit verband over '*consumer genomics*'.

5.6 Selectie van responders en economische gevolgen

Er is sprake van een toegenomen trend om klinisch onderzoek op basis van de genenkaart gerichter op te zetten. Klinisch farmacologisch onderzoek dient steeds een goede balans te vinden tussen interne validiteit (zuivere waarneming en interpretatie van de 'echte' geneesmiddeleffecten, en de externe validiteit (betekenis van de resultaten voor en vertaling naar de algemene, niet in het onderzoek deelnemende, populatie). Interne en externe validiteit staan tot op zekere hoogte op gespannen voet met elkaar. De farmaceutische industrie gaat er steeds meer toe over om in fase 2 en 3-onderzoek patiënten te pre-screenen en alleen die patiënten in te sluiten die op basis van het genetisch profiel tot de meest aangewezen responders zullen behoren, zowel in termen van werkzaamheid als veiligheid (Bullock, 1999). Deze rationele benadering is vanuit oogpunt van efficiëntie en het vervorderen van de interne validiteit van het onderzoek volstrekt verdedigbaar. Het voorkomen van 'ruis' in de populatie levert veel meer homogene patiëntenpopulaties die gemakkelijker tot een eenduidig positief of negatief resultaat kunnen leiden. Bovendien kunnen geneesmiddeleffecten dan beter gecorreleerd worden aan bepaalde genotypes (met zogenaamde 'bridging' studies), waarmee het herhalen van studies in verschillende landen met genetische variaties in principe voorkomen kan worden. Zo komen 'poor metabolisers' ten gevolge van polymorfisme in CYP2C19 in 2-6% voor in de kaukasische bevolking en 15-23% voor in de oosterse bevolking. Er zullen 'bridging' studies nodig zijn wanneer een geneesmiddel dat via deze route gemetaboliseerd wordt in het Westen is onderzocht, ook voor de oosterse bevolking ontwikkeld wordt (Roses, 2000).

De boeiende paradox van deze ontwikkeling is dat met het op basis van de genenkaart optimaliseren van de interne validiteit van klinisch onderzoek, de kloof met de dagelijkse praktijk met al zijn genetische heterogeniteit alleen maar groter wordt. Dit kan in principe voorkomen worden wanneer de normale klinische praktijk snel volgt met het genotyperen op dezelfde basis, zulks in relatie tot het voorschrijven. Vooralsnog zal dat, uitzonderingen daargelaten, slechts in beperkte mate plaats vinden.

Er is nog een ander mogelijk neveneffect van de selectie van patiëntenpopulaties die goed reageren op een geneesmiddel en het uitsluiten van de non-responders, het op maat maken van de farmacotherapie. Er wordt nu al gewezen op de mogelijkheid dat farmacotherapie op maat van de genenkaart kan leiden tot 'orphan patients' (Serono, 2000). Dit wil zeggen tot een situatie waarbij in geval een populatie van een bepaalde genotype dusdanig klein van omvang is (en daarmee de potentiële markt), of complex is wat betreft genotype (groot risico van interacties, bijwerkingen), dit de farmaceutische industrie kan doen besluiten voor deze patiënten dit geneesmiddel niet verder te ontwikkelen en op de markt te brengen. Dergelijk risicomijdend gedrag in relatie tot 'individualized therapy' zou tot een ingrijpende definitieomslag in de context van 'orphan drugs' (zie ook *hoofdstuk 6 van deel B*) kunnen leiden. Samenvattend kunnen we de (macro-)

economische consequenties van de ontwikkeling van geïndividualiseerde therapie onderbrengen in de volgende effecten:

- kostenbesparingen door efficiëntieverbetering van geneesmiddelen-R&D, vooral in het klinisch onderzoek waarbij gerichter homogene patiëntenpopulaties geselecteerd kunnen worden voor bepaalde vraagstellingen;
- homogene populaties, die sterk zullen verschillen van de 'normale' patiënten uit de dagelijkse praktijk, zijn echter beperkt in hun antwoorden voor alle patiënten; dit kan leiden tot de noodzaak voor vele kleinschalige onderzoeken;
- kostenverhoging ten gevolge van de afname van *'economy of scale'*; kleinere populaties, en dus markten, met gelijkblijvende kosten;
- kostenverhoging door kosten testen genotypering, bewakingsprocedures privacy, monitoring, etc.;
- betere kosten-effectiviteit doordat alleen farmaca worden verstrekt aan die patiënten die er baat bij hebben.

Hoe de balans van deze effecten er zal uitzien is vooralsnog niet helder, hoewel er overwegend een sceptisch geluid te horen valt over de vermeende kostenbesparingen die door sommigen, vooral van de zijde van de farmaceutische industrie, uitgedragen worden.

5.7 Privacybescherming van genetische informatie en andere ethische aspecten

De inbedding van de 'genomics' in de farmacotherapie en de zorg als geheel zal indringende vragen oproepen inzake privacy en ethische afwegingen (Roses, 2000). Vooralsnog zijn de meeste ervaringen met genotypering in Nederland òf onderdeel van een klinisch onderzoek, òf onderdeel van epidemiologisch cohortonderzoek (DOM-cohort, ERGO-onderzoek, PREVEND-onderzoek) met daarvoor geldende regelingen inzake medisch-ethische toetsing, òf ingebed in specialistische behandelingsprogramma's (onder meer in de psychiatrie, oncologie en cardiologie) met eveneens strenge eisen inzake privacy, zorgvuldigheid van procedures, etc. Van grootschalige, breed opgezette farmacogenetische toepassing in de dagelijkse klinische praktijk is vooralsnog geen sprake. Het rapport van de Gezondheidsraad inzake Farmacogenetica geeft slechts in globale zin richting aan hoe dit probleem dient te worden aangepakt en wijst op de leemtes in de regelgeving terzake (Gezondheidsraad, 2000). Op dit moment valt DNA-onderzoek onder de regelingen die gekoppeld zijn aan erfelijkheidsadvisering en daarmee onder de verantwoordelijkheid van klinisch-genetische centra. Die situatie spoort al lang niet meer met de realiteit van alledag waarin ook in vele onderzoekssituaties genotypering wordt uitgevoerd, weliswaar als onderdeel van wetenschappelijk onderzoek, maar ook met implicaties voor de klinische praktijk. Zo wint de opvatting dat informatie over dragerschap van relevante polymorfismen voor het medisch handelen net zo'n standaardvraag in de anamnese zou moeten zijn als informatie over verminderde nierfunctie of een recent hartinfarct. Al dit soort informatie is noodzakelijk om afgewogen diagnostische, prognostische en therapeutische beslissingen te kunnen nemen (Pfost et al., 2000).

Op dit moment wordt genotypering in relatie tot farmacogenetisch onderzoek en voorschrijven van farmaca nogal eens verward met DNA-typering in algemene zin in het kader van voorspellende geneeskunde of genetische screening van het risico op ziekte. Diverse auteurs hebben benadrukt dat de prognostische genetica waarbij getest wordt op 'verdachte' genen (bijvoorbeeld het borstkankergen) moet worden ontkoppeld van genotypering gericht op het optimalisering van de farmacotherapie (Sander, 2000; Roses, 2000). Onderzoek heeft immers uitgewezen dat er veel maatschappelijke, juridische en ethische bezwaren zijn ten aanzien van de eerste. Hoewel een scheiding voordelen lijkt hebben, is deze waarschijnlijk niet altijd uitvoerbaar en zinvol.

Informatie over individueel dragerschap van bepaalde voor de farmacotherapie relevante polymorfismen kan bijvoorbeeld ook gecorreleerd zijn met bepaalde risicofactoren voor (latere) gezondheidsproblemen. Reeds eerder is in dit hoofdstuk gewezen op dragerschap van Factor V Leiden en de verhoging van tromboserisico, al dan niet beïnvloed door het gebruik van de anticonceptiepil. ApoE-receptor polymorfismen zijn zoals eerder gezegd relevant voor de farmacotherapie. Ze kunnen ook een aanwijzing zijn voor een verhoogde kans op (andere) ziekten. Tegen deze achtergrond kan ook dit soort informatie voor bijvoorbeeld verzekeraars aanleiding zijn tot uitsluiting, hogere premies, etc. Het zou voor de hand liggen om op voorhand te stellen dat dit type informatie uitsluitend in de behandelingsrelatie tussen arts en patiënt gebruikt mag worden (Gezondheidsraad, 2000). Toch ligt deze zaak veel complexer. Immers door het individualiseren van de farmacotherapie is het in de naaste toekomst niet uit te sluiten dat alleen al op grond van een bepaald profiel van geneesmiddelgebruik dragerschap van bepaalde polymorfismen afgeleid kan worden. Plaats deze ontwikkeling tegen de achtergrond van de toegenomen rol van verzekeraars om doelmatigheid van geneesmiddelgebruik te monitoren en te bewaken, en alle ingrediënten van een complex ethisch probleem dienen zich aan. Zeker tegen de achtergrond van de in de samenleving breed aanwezige wens van 'the right not to know' doemen vele indringende vragen op van hoe met genetische informatie, zeker als die een 'voorspellend' karakter heeft, om te gaan.

Zeer intrigerend zijn in dit verband de reeds eerder gesignaleerde allianties tussen patiënten en hun organisaties en de 'genomic' industrie (Wolf et al., 2000). Amerikaanse ervaringen tot dusver wijzen op een grote gretigheid van patiënten genetisch materiaal ter beschikking te stellen in de hoop dat er ooit voor hen of voor hun naasten een bruikbare therapeutische oplossing uitkomt. Een brug verder is het streven van sommige van dit soort organisaties om genetisch materiaal te patenteren. 'Informed consent' regels worden hier in de regel goed nageleefd maar komen door de sterke verwevenheid van vele soorten belangen in een bijzonder daglicht te staan (Pfost, 2000).

5.8 Toekomst 'genomics' in de farmacotherapie in perspectief

'Genomics' zal in de toekomst een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling en het gebruik van farmaca. We kunnen hier drie belangrijke functies onderscheiden:

- sneller vinden en efficiënter ontwikkelen van nieuwe farmaca door een sterke interactie van farma-R&D en patiëntenzorg;

- beter selecteren van patiënten die baat hebben bij het nieuwe middel, sturen van de farmacotherapie op basis van de genenkaart;
- kunnen verklaren en begrijpen van de effecten van farmaca op populatieniveau.

Bij een eerste observatie zijn dit geweldig positieve ontwikkelingen die sterk tot de verbeelding spreken. Er kan geen internationale conferentie gehouden worden op het gebied van de moderne ontwikkelingen in de geneeskunde en de farmacie of er wordt een lezing gehouden met aansprekende titels als 'Genomics and bioinformatics as the future basis for new drug discovery', 'The role of genetics in the future of healthcare', 'The golden age of pharmaceutical industry', etc.

Er heerst groot optimisme over wat er allemaal kan en waar dit ons zal brengen. Dat optimisme is een belangrijk vehicel om onderzoekers, investeerders, politici, etc. enthousiast te maken en te houden om deze revolutie in de medisch-farmaceutische wetenschappen te blijven ondersteunen (Arlington, 1999). Daar zit duidelijk een zekere rechtvaardiging in. Immers de 'genomics' fungeert hier als een verklarende en stimulerende 'link' voor een groot aantal problemen waar we al sinds een groot aantal jaren mee worstelen (onverklaarde bijwerkingen van geneesmiddelen, ruis in klinisch onderzoek omdat delen van de populatie niet reageren op een geneesmiddel, inefficiënte selectie van 'leads' voor nieuwe farmaca tijdens 'high througput screening' van potentieel werkzame verbindingen, ontbreken van een bottom-up koppeling van farma-R&D en de directe patiëntenzorg, etc.; Bullock, 1999). 'Genomics' lijkt in veel gevallen het ontbrekende puzzelstukje te zijn. Voorspellende geneeskunde lijkt daarmee dichter bij dan ooit (Wolf et al., 2000).

Hier passen ook relativerende opmerkingen. Allereerst zijn het vooral concepten die nu voor ons liggen en nog betrekkelijk weinig concrete onderzoeksresultaten. Ook de overheden die de nieuwe op basis van 'genomics' ontwikkelde farmaca moeten beoordelen, worstelen daarmee. Collins van de FDA verwoordde dat onlangs als volgt: "The vision to data ratio is very high. We love vision but data is our mainstay". Daarnaast is het vooralsnog onzeker tot welke kostenstijging de farmacotherapie op maat zal leiden ('het maatpak is immers duurder dan confectie'). De industrie pareert deze zorg met te wijzen op de grote efficiëntieverbetering die verwacht wordt met daarbij behorende kostenbesparingen. Hoe zich dit zal ontwikkelen blijft vooralsnog koffiedik-kijken. De farmacogenetica zal zeker geen panacee zijn om alle tot dusver onverklaarde geneesmiddeleffecten op te helderen

De voortgang van de in dit hoofdstuk beschreven ontwikkeling zal sterk afhankelijk zijn van de maatschappelijke acceptatie en de mate van perceptie van mogelijke risico's. Nochtans wordt er in het algemeen nog te weinig onderscheid gemaakt tussen genetische informatie in het kader van 'voorspellende geneeskunde' en informatie die nodig is voor een adequate toepassing van farmaca. Iedere arts houdt nu al rekening met factoren als leeftijd, geslacht, verminderde nierfunctie, zwangerschap en andere contra-indicaties bij het voorschrijven van medicijnen. Wanneer bekend is dat een bepaald polymorfisme een grotere kans op een bijwerking van een geneesmiddel geeft, kan dat middel dan nog in redelijkheid worden voorgeschreven zonder daarmee rekening te houden? En wie is verantwoordelijk wanneer er iets mis gaat? De arts, de industrie of de patiënt? Zullen verzekeraars genotypering ten behoeve van de farmacotherapie als 'verplicht' opnemen in hun polis als manier om vermijdbare schade te beperken? Indringende vragen die nog

onbeantwoord zijn maar die in de naaste toekomst ter tafel liggen. Goede voorlichting over 'welk geneesmiddel is het meest geschikt gezien de erfelijke aanleg' en 'hoeveel moet met het oog op die aanleg worden voorgeschreven' blijft belangrijk (Bolhuis, 2001). De auteur van dit hoofdstuk hield onlangs in Londen een lezing met slechts een paar verwijzingen naar de farmacogenetica voor een internationaal congres met een gemengde samenstelling (professionals, beleidsmakers, industrie, etc). In de pauze werd hij kritisch ondervraagd over deze vorm van 'Frankenstein pharmacotherapy'.

Er zijn vele verschillende scenario's denkbaar: hoe met deze materie in rationele en niet-rationele zin zal worden omgegaan (Wolf et al., 2000). Vast staat dat als de kloof tussen de wereld van de 'genomics' (wetenschappers, industrie, overheden) en een brede maatschappelijke onderstroom van vrees voor misbruik van genetische informatie en afkeer van biotechnologie niet zal verdwijnen, dat dan het 'Risico van de vermijding'-scenario uit het eerder genoemde STG-project (zie *hoofdstuk 18 van deel A*) helemaal niet ver weg lijkt (Leufkens et al., 1994). Gelukkig groeit er ook een open dialoog tussen partijen over deze verschillende opvattingen, een dialoog die een stevige basis kan betekenen voor een constructief pad waarlangs de 'genomics' zijn weg binnen de farmacotherapie zal vinden.

Literatuur

Asperen J van, Tellingen O van, Schinkel AH, Beijnen JH. Comparative pharmacokinetics of vinblastine after a 96-hour continuous infusion in wild-type mice and mice lacking mdr1a P-glycoprotein. J Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 329-333.

Arlington S. Pharma 2005 - An Industrial Revolution in R&D. Will proof of concept still matter? EUFEPS, December 1999.

Bailey D, Bondar A, Furness LM. Pharmacogenomics - it's not just pharmacogenetics. Curr Opin Biotechnol 1998; 9: 595-601.

Bolhuis PA. Het belang van de farmacogenetica. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145: 15-18.

Breimer DD. Farmacotherapie op maat. Inaugurele rede RU Leiden, 29 oktober 1976.

Bullock PL. Viewpoint - Pharmacogenetics and its impact on drug development. Drug Benefit Trends 1999; 11: 53-54.

Chou WH, Yan FX, Leon J de, Barnhill J, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorfism on outcome and costs associated with severe mental illness. J Clin Psychopharmacol 2000: 20: 246-251.

Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286: 487-491.

Feenstra G. Medicijnen op maat van de genenkaart. De Volkskrant, 6 februari 1999, 5W.

Gezondheidsraad. Farmacogenetica: Signalement aan Minister van VWS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.

Graham-Smith DG. How will knowledge of the human genome affect drug therapy? Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 7-10.

Hancox RJ, Sears MR, Taylor DR. Polymorphism of the beta2-adrenoceptor and the response to long-term beta2-agonist therapy in asthma. Eur Respir J 1998; 11: 589-593.

Kleyn P, Vesell ES. Genetic variation as a guide to drug development. Science 1998; 281: 1820-1821.

Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. New Eng J Med 1998; 338: 86-93.

Leufkens HGM, Haaijer-Ruskamp F, Bakker A, Dukes G. Scenario analysis of the future of medicines. Br Med J 1994; 309: 1137-1140.

Leufkens HGM, Grobbee DE. Genetica en farmacoepidemiologie. In: Everdingen JJE van, Cohen AF, Feenstra GT (red). Ziekten maken en breken. Over farmacogenomie. Amsterdam: Uitgeverij Boom/Belvedere, 1999: 47-54.

Maitland-van der Zee AH, Boer A de, Leufkens HGM. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. Eur J Pharmacol 2000; 410: 13-22.

Mancinelli L, Cronin M, Sadee W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. AAPS Pharmsci 2000; 2: article 4.

Meyer U. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000; 356: 1667-1671.

McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. Nat Biotechnol 2000; 18: 505-508.

Pfost DR, Boyce-Jacino MT, Grant DM. A SNPshot: pharmacogenetics and the future of drug therapy. TIBTECH 2000; 18: 334-338.

Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Lancet 2000; 355: 1358-1361.

Sander C. Genomic medicine and the future of health care. Science 2000; 287: 1977-1978.

Serono VP. Genomics raising disease redefinition, other orphan issues. The Pink Sheet 2000, April 10, 20-21.

Vandenbroucke JP, Meer FJM van der, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? Br Med J 1996; 313: 1127-1130.

Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. Science, medicine, and the future. Br Med J 2000; 320: 987-990.

6 ORPHAN DRUGS

I. Meijer, R. Vos, L.T.W. de Jong-van den Berg, D. Meijer

Samenvatting

'Orphan drugs' (weesgeneesmiddelen) zijn geneesmiddelen die bestemd zijn voor de behandeling, diagnose of preventie van zeldzame aandoeningen. De bereidheid geneesmiddelen voor patiënten met deze aandoeningen te ontwikkelen en op de markt te brengen is nooit groot geweest vanwege de verwachte geringe opbrengst (kleine patiëntengroep versus hoge ontwikkel- en registratiekosten). Hoewel het om zeldzame aandoeningen gaat ('orphan diseases') die relatief kleine aantallen patiënten treffen, is de behoefte aan geneesmiddelen groot. Het zijn vaak levensbedreigende of chronische progressieve aandoeningen die de kwaliteit van leven ernstig aantasten.

Over de prevalentie en incidentie van zeldzame aandoeningen is maar weinig bekend. De snelle groei van moleculair-biologische kennis en nieuwe inzichten uit het Humane Genoom Project leiden tot nieuwe afbakeningen en classificaties van aandoeningen. Er zijn thans 7.000 erfelijke aandoeningen bekend die het gevolg zijn van een fout in de code van één gen. Van deze aandoeningen behoren vele tot de categorie van zeldzame ziekten. Van ruim 1.000 genetische aandoeningen is het afwijkende gen geïdentificeerd. Een andere categorie orphan diseases betreft zeldzame varianten van op zich niet-zeldzame aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, longziekten, reuma, kanker en psychiatrische aandoeningen.

Door het betere inzicht zullen de mogelijkheden voor diagnostiek sterk verbeteren. Biochemische diagnostiek is mogelijk voor vele honderden erfelijke aandoeningen. Dat is nog altijd minder dan 10% van alle bestaande erfelijke afwijkingen, maar dat aandeel zal naar verwachting snel groeien.

Het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie hebben eind 1999 een verordening inzake weesgeneesmiddelen aangenomen om het ontwikkelen en op de markt brengen van orphan drugs te stimuleren. Onderdeel van de verordening is dat Europese lidstaten ook nationaal beleid ontwikkelen. De Europese verordening kan worden beschouwd als een poging de achterstand van Europa in te halen. Zij bouwt voort op het beleid in de Verenigde Staten waar al in 1983 de Orphan Drug Act werd aangenomen. Op basis van de verordening kan een firma in een vroeg stadium een 'orphan drug toewijzing' aanvragen, die toegang geeft tot verschillende faciliteiten. Het grootste verschil met de Orphan Drug Act betreft de belastingmaatregel (een 50%-belastingvoordeel voor de klinische onderzoeks- en ontwikkelingskosten), die wel in de Orphan Drug Act is opgenomen, maar niet in de verordening. Verder is in de Verenigde Staten de termijn voor de marktexclusiviteit van een ontwikkeld weesgeneesmiddel zeven jaar, terwijl in de Europese verordening tien jaar geldt, hoewel na vijf jaar heroverweging kan plaatsvinden.

De Amerikaanse Orphan Drug Act heeft een stimulerend effect gehad op het innovatieve geneesmiddelenonderzoek. Met name kleine biotechnologische bedrijven zijn in staat gesteld nieuwe methoden en technieken uit de genetica en de biotechnologie in te zetten voor de ontwikkeling van biologische geneesmiddelen. De wet heeft zo onbedoeld een enorme stimulans gegeven aan de innovatieve, biologische geneesmiddelenindustrie.

De belangrijkste partijen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen, in casu de patiënt, de industrie, de universiteit en de overheid, hebben ieder een eigen perspectief. Er zijn voor de ontwikkeling van orphan drugs kansen én bedreigingen. Dit geldt voor het farmaceutisch-industriële onderzoek, het universitaire onderzoek, het overheidsbeleid en de regelgeving. Bovendien ontwikkelen patiëntenorganisaties beleid om relaties aan te gaan met de wetenschap, de industrie en de politiek. Er bestaat daarom behoefte aan een gecoördineerd beleid.

6.1 Inleiding

'Orphan drugs' zijn geneesmiddelen die bestemd zijn voor de behandeling, diagnose of preventie van zeldzame aandoeningen. De bereidheid geneesmiddelen voor patiënten met deze aandoeningen te ontwikkelen en op de markt te brengen is nooit groot geweest,

vanwege de verwachte geringe opbrengst (kleine patiëntengroep versus hoge ontwikkel- en registratiekosten). Vandaar de naam 'orphan drugs' oftewel weesgeneesmiddelen (in dit hoofdstuk worden beide termen gebruikt).

Hoewel het om zeldzame aandoeningen gaat ('orphan diseases') die relatief kleine aantallen patiënten treffen, is de behoefte aan geneesmiddelen groot. Het zijn vaak levensbedreigende of chronische progressieve aandoeningen die de kwaliteit van leven ernstig aantasten. Gelet op het feit dat er meer dan vijfduizend zeldzame aandoeningen bekend zijn, gaat het vanuit epidemiologisch en sociaal-medisch oogpunt in totaal om grote aantallen patiënten. In Nederland lijden alleen al tezamen ongeveer 100.000 patiënten aan een zeldzame (neuromusculaire) spierziekte. Circa 20 miljoen Amerikanen lijden aan een zeldzame ziekte, waarbij de grote verscheidenheid hierin de gemeenschappelijke problematiek versluiert. Zoals Abby Myers van de Amerikaanse National Organisation of Rare Disorders, het stelde: „Our pain is democratic". In het rapport 'Orphan Drugs' van de Nederlandse Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) wordt als uitgangspunt gesteld dat mensen met een zeldzame aandoening evenveel recht hebben op een goede behandeling als anderen (RGO, 1998). Ook het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie kiezen eenzelfde uitgangspunt: 'dat patiënten die lijden aan zeldzame aandoeningen een behandeling van dezelfde kwaliteit moeten kunnen krijgen als andere patiënten' (Verordening (EG) nr.141/2000). Dat maakt extra inspanning nodig om die behandeling te ontwikkelen.

In dit hoofdstuk wordt eerst ingegaan op de epidemiologische aspecten van zeldzame ziekten. De diverse aspecten van het ontwikkelen van orphan drugs en de rol van de verschillende betrokken partijen komen daarna aan de orde.

6.2 Prevalentie en incidentie van zeldzame ziekten

Over de prevalentie en incidentie van zeldzame aandoeningen is maar weinig bekend. Van het in 1997 geschatte aantal van 5.000 zijn er ca. 4.000 genetisch bepaald. De snelle groei van moleculair-biologische kennis en nieuwe inzichten uit het humaan-genoomproject leiden tot nieuwe afbakeningen en classificaties van aandoeningen. Inmiddels is van vele tientallen aangeboren afwijkingen bekend dat zij het gevolg zijn van een teveel of een tekort aan een chromosoom of een gedeelte ervan (Galjaard, 1994). Er zijn thans 7.000 erfelijke aandoeningen bekend die het gevolg zijn van een fout in de code van één gen. Van deze aandoeningen behoren vele, zoals gezegd, tot de categorie van zeldzame ziekten (Galjaard, 1994). Van ruim duizend genetische aandoeningen is het afwijkende gen geïdentificeerd.

Door het betere inzicht zullen de mogelijkheden voor diagnostiek sterk verbeteren (Buurma et al., 1996). Hierdoor zal het vaker mogelijk zijn ziekten vast te stellen door abnormale stofwisselingsproducten in bloed of urine aan te tonen of door een eiwitafwijking een gendefect vast te stellen. Biochemische diagnostiek is mogelijk voor vele honderden erfelijke aandoeningen. Dat is nog altijd minder dan 10% van alle bestaande erfelijke afwijkingen, maar dat aandeel zal naar verwachting snel groeien.

Een andere categorie orphan diseases betreft zeldzame varianten van op zich niet-zeldzame aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, longziekten, reuma, kanker en psy-

chiatrische aandoeningen. Het classificeren van ziekten en aandoeningen speelt derhalve een belangrijke rol. Voor kanker geldt bijvoorbeeld dat er een grote verscheidenheid aan vormen en subvormen wordt onderscheiden. Afhankelijk van de ziekteclassificatie zullen bepaalde vormen gezien het prevalentiecriterium tot de zeldzame ziekten gerekend dienen te worden. Dit kan ook het geval zijn voor erfelijke varianten van veel voorkomende aandoeningen. Daarnaast kunnen grotere aantallen patiënten die aan een bepaalde aandoening lijden opgespoord worden door verbetering van de diagnostiek en door meer aandacht vanuit de professionele hulpverlening, waardoor de desbetreffende aandoening niet langer als een zeldzame aandoening geboekstaafd kan worden. De ziekte AIDS is hiervan een duidelijk voorbeeld.

De informatievoorziening omtrent prevalentie en incidentie van zeldzame aandoeningen laat veel te wensen over. Het Europees Parlement en de Europese Unie hebben hiervoor een Communautair actieprogramma (Besluit nr. 1295/1999/EG van 29 april 1999) vastgesteld. Het actieprogramma is een stimuleringsprogramma met een budget van 6,5 miljoen Euro voor 1999-2003. Het doel ervan is de gezondheidsbescherming van patiënten met deze aandoeningen te verbeteren door kennis ter beschikking te stellen, door patiëntenverenigingen te versterken en door teams op te richten die op het ontstaan van clusters reageren. Clusters betreffen een opeenhoping qua tijd en plaats van een aantal gevallen van een zeldzame ziekte, mogelijk met een specifiek plaatselijke oorzaak (bijv. de ziekte van Creutzfeldt-Jakob door met BSE besmette koeien). Onderdeel van het actieprogramma is de stimulering van en ondersteuning bij de opzet van een Europees databestand van zeldzame ziekten en van instellingen waar nadere informatie kan worden verkregen.

6.3 Wet- en regelgeving met betrekking tot orphan drugs

In deze paragraaf komt zowel de huidige stand van de Europese regelgeving aan de orde, als een vergelijking van de situatie in de Verenigde Staten met de landen van de Europese Unie.

6.3.1 De Europese situatie

Het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie hebben op 16 december 1999 Verordening (EG) nr.141/2000 inzake weesgeneesmiddelen aangenomen. Deze verordening heeft tot doel het ontwikkelen en op de markt brengen van orphan drugs te stimuleren door een kader te scheppen waarbinnen verder Europees en nationaal beleid ontwikkeld kan worden.

Volgens deze verordening is een orphan drug een geneesmiddel dat bestemd is voor de behandeling, diagnose of preventie van een aandoening waaraan op het moment van de aanvraag tot toelating op de markt minder dan 5 per 10.000 inwoners van de Europese Unie lijden. Deze aandoeningen heten in de literatuur ‘orphan diseases’. Het gekozen

prevalentiecriterium wordt beschouwd als een objectief criterium dat bovendien een 'passende drempel' aangeeft. In de verordening is een tweede, economisch, criterium opgesteld, namelijk dat ook een geneesmiddel, bestemd voor de behandeling van een levensbedreigende, slopende of ernstige en chronische aandoening in de Europese Unie, waarvan de ontwikkeling en het op de markt brengen zónder extra inspanningen om markttechnische redenen ongegrond is, als weesgeneesmiddel kan worden aangewezen. Het betreft geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor nog geen medicament bestaat en die naar verwachting effectiever, veiliger of anderszins klinisch superieur zijn aan bestaande middelen.

Hoewel de verordening spreekt over 'orphan medicinal products', kiest zij als toepassingsgebied en definitie 'het geneesmiddel voor menselijk gebruik als omschreven in artikel 2 van Richtlijn 65/65/EEG'. Hierin staat: 'Een geneesmiddel is een enkelvoudige of samengestelde substantie, die therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens heeft. Ook substanties die tot doel hebben een medische diagnose te stellen of organische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, worden als geneesmiddel beschouwd' (Richtlijn 65/65/EEG, 89/341/EEG).

6.3.2 Vergelijking van de situatie in de Verenigde Staten met de landen van de Europese Unie

De Europese verordening kan worden beschouwd als een poging de achterstand van Europa in te halen. Zij bouwt voort op het beleid in de Verenigde Staten waar al in 1983 de Orphan Drug Act werd aangenomen. Volgens deze wet geldt een ziekte waaraan minder dan 200.000 patiënten in Amerika lijden als een 'orphan disease'. De wet geeft een firma het exclusieve recht op zeven jaar marketing van een ontwikkeld weesgeneesmiddel, een 50%-belastingvoordeel voor de klinische onderzoeks- en ontwikkelingskosten en geeft ondersteuning en subsidies voor klinische onderzoekers. Het uit deze wet voorkomend programma heeft geleid tot de oprichting van een aantal organisaties. Bij de National Institutes of Health is het Office for Rare Diseases ondergebracht dat via een Orphan Product Grants Program beurzen verstrekt voor universitair onderzoek. Het National Center for Toxicological Research biedt faciliteiten voor de uitvoering van noodzakelijke preklinische studies, zoals farmacologische en toxicologische onderzoeken. Verder biedt het Office for Orphan Products Development bij de Food and Drug Administration assistentie bij het opstellen van protocollen voor onderzoek en ontwikkeling. Een firma kan in een vroeg stadium reeds een 'orphan drug toewijzing' (Orphan Drug Designation) aanvragen, die toegang geeft tot deze faciliteiten. Bij succes volgt registratie ('market approval') en krijgt het middel de 'orphan drug status'. Pas dan zijn de overige regelingen van toepassing, zoals belastingmaatregelen en marktexclusiviteit. Behalve de bovengenoemde bureaus zijn er ook in zeldzame aandoeningen gespecialiseerde bureaus opgericht bij de industrie en de patiëntenverenigingen. Met name de National Organisation of Rare Disorders, een overkoepelende organisatie van patiëntenverenigingen, is zeer krachtig en actief.

Het uit de Orphan Drug Act voortgekomen programma is succesvol gebleken (Macarthur, 2000). Er zijn niet alleen nieuwe indicaties ontwikkeld voor bestaande genees-

middelen. Ook nieuwe, door de biotechnologie geïnspireerde stoffen als enzymen en eiwithormonen zijn op de markt gebracht. In de periode 1984-2000 zijn 1001 toewijzingen voor orphan drugs geregistreerd, waarbij het in 200 gevallen daadwerkelijk tot een geregistreerd weesgeneesmiddel is gekomen. Een groot deel van deze weesgeneesmiddelen is bedoeld voor de behandeling van zeer zeldzame aandoeningen (zie *tabel 6.1*).

Tegelijkertijd is een aantal orphan drugs ook in negatieve zin bekend geworden door discussies over de hoge kosten van behandeling en oneigenlijk gebruik. Het weesgeneesmiddel alglucerase, een enzymsubstituut dat gebruikt wordt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher, kostte 300.000 US dollars voor de behandeling van één patiënt gedurende één jaar. Deze prijs van 'het duurste geneesmiddel ter wereld' lokte veel reacties uit in de media en onder patiëntengroepen. Recombinant humaan erytropoëtine, ontwikkeld ter voorkoming van risicovolle bloedtransfusies bij patiënten met ernstige nierziekte, kost 6.000 US dollars per patiënt per jaar en levert daarmee voor een populatie van circa 110.000 patiënten ongeveer 2,7 miljard US dollars op jaarbasis op. Bovendien heeft het middel heel andere categorieën gebruikers gevonden, zoals sporters. Door het exclusieve recht op marketing werden andere producenten buiten de markt gehouden en zijn aanzienlijke winsten behaald, terwijl de maatregelen uiteraard bedoeld zijn om middelen op de markt te brengen die vanwege beperkte winstverwachtingen niet ontwikkeld worden. Er zijn daarom tal van amendementen voorgesteld, waaronder een 'sales cap', een limiet op de te behalen winst met een weesgeneesmiddel. Een dergelijke limiet is echter arbitrair gezien de grote verschillen in ontwikkelingskosten. Bovendien wordt het voor farmaceutische bedrijven nog minder interessant een weesgeneesmiddel te ontwikkelen als een maximum aan de te behalen winst wordt voorgeschreven. Dit amendement heeft het dan ook niet gehaald.

De Orphan Drug Act heeft ook een stimulerend effect gehad op het innovatieve geneesmiddelenonderzoek. Met name kleine biotechnologische bedrijven zijn in staat gesteld nieuwe methoden en technieken uit de genetica en de biotechnologie in te zetten voor de ontwikkeling van biologische geneesmiddelen. De wet heeft zo onbedoeld een enorme stimulans gegeven aan de innovatieve, biologische geneesmiddelenindustrie.

Van een zo stimulerend en coördinerend beleid als in de Verenigde Staten is geen sprake in de Europese Unie, mede als gevolg van verschil in regelgeving. In de Verenigde Staten is de overheid (Food and Drug Administration) in staat stimulerend en initiërend op te treden, zonder betrokken te zijn bij het eindproduct. Prijsstelling en vergoeding zijn in de Verenigde Staten hoofdzakelijk een private aangelegenheid. In Europa ligt dat geheel anders. In de meeste landen valt een groot deel van de kosten van de gezondheidszorg, inclusief die van geneesmiddelen, onder de collectieve lasten. Het sti-

Tabel 6.1: Overzicht van orphan drug toewijzingen in de Verenigde Staten in de periode 1984-1997; percentages in relatie tot de prevalentie van de aandoening (Bron: RGO, 1998).

Prevalentie	Percentage
< 25.000	49
25.000-50.000	18
50.000-100.000	16
100.000-150.000	14
150.000-200.000	3

muleren van de ontwikkeling van orphan drugs kan tot een stijging van kosten leiden. Toch probeert de Europese Unie de achterstand in te halen. Daarbij speelt ook een rol dat de Europese Unie verder terrein verliest en een groot deel van de farmaceutische R&D, juist op het gebied van de genetica en de biotechnologie, uit Europa ziet wegtrekken.

De Europese verordening komt vrijwel overeen met die van de Orphan Drug Act. Het grootste verschil betreft de belastingmaatregel die wel in de Orphan Drug Act is opgenomen, maar niet in de verordening. Het prevalentiecriterium, in Amerika 7,5 per 10.000 inwoners, is in de Europese Unie iets lager, namelijk 5 per 10.000 inwoners. Verder geldt als termijn voor de marktexclusiviteit tien jaar, hoewel na vijf jaar heroverweging kan plaatsvinden, indien niet langer sprake is van een orphan drug in de zin van de verordening of als blijkt dat het geneesmiddel dermate rendabel is dat handhaving van de exclusiviteit op de markt niet langer gerechtvaardigd is. Tenslotte is begin 2000 een Europees Comité voor weesgeneesmiddelen ingesteld, samengesteld uit deskundigen en enkele vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen. Dit Comité zal tot taak hebben, behalve beoordelen en verlenen van de status 'weesgeneesmiddel', onderzoekers en bedrijven bij te staan bij het opstellen van onderzoeksprotocollen en registratieaanvragen en de Europese Commissie te adviseren. Het Comité is ondergebracht bij de European Medicines Evaluation Agency (EMEA). De verordening geeft aan dat behalve communautaire maatregelen, nationale lidstaten ook zelf stimuleringsmaatregelen moeten nemen.

6.4 Verschillende perspectieven bij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen

De belangrijkste partijen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen, in casu de patiënt, de industrie, de universiteit en de overheid, hebben ieder een eigen perspectief.

6.4.1 De patiëntenorganisaties

Patiëntenorganisaties spelen een steeds belangrijkere rol in de gezondheidszorg. Enerzijds zijn er koepelorganisaties die onderlinge samenhang en gezamenlijke invloed beogen. Anderzijds zijn er 'ziekte' georiënteerde patiëntenverenigingen en -organisaties die opkomen voor de belangen van specifieke doelgroepen. Doorgaans zijn patiëntenverenigingen niet goed op de hoogte van activiteiten van de farmaceutische industrie op hun gebied. Zij zijn heterogeen wat betreft omvang, organisatiegraad en activiteiten. De algemene trend is echter dat patiëntenverenigingen zich ontwikkelen tot organisaties met brede kennis van bepaalde ziekten en behandeling, en dat zij zich toeleggen op structurele contacten met vooraanstaande groepen in wetenschap, kliniek, industrie en politiek. Er bestaat grote behoefte aan nieuwe behandelingen en ook wordt meer aandacht gevraagd voor gentherapie en van genetisch materiaal afgeleide therapieën. Bovendien zijn vele bestaande geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen vaak niet

goed onderzocht. In het bijzonder lijkt dit het geval voor geneesmiddelen die ook voor andere, frequenter voorkomende aandoeningen worden gebruikt. Daarbij is een groot probleem dat bestaande geneesmiddelen onbekende reacties kunnen geven, vreemde bijwerkingen hebben, of niet in kaart gebrachte interacties met andere geneesmiddelen vertonen.

Hoog op de agenda staat bij vele verenigingen het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe methoden voor diagnostiek en behandeling. Om deze reden zijn patiënten vaak bereid mee te werken aan klinische studies. Tegelijkertijd heerst er ook ambivalentie over nieuwe ontwikkelingen. Daardoor hechten patiëntenorganisaties grote waarde aan voorlichting en deskundigheidsbevordering onder hulpverleners, stimulering van onderzoek, distributie van informatie en gegevens, en bevordering van kwaliteit van leven.

Verschillende patiëntenverenigingen, zoals de Vereniging Spierziekten Nederland en de Vereniging Samenwerkende Ouderen- en Patiëntenverenigingen, ontwikkelen een pro-actief en anticiperend beleid ten aanzien van onderzoek, industrie en politiek. Op Europees niveau trachten het 'European Platform for Patients, Organisations, Science and Industry' en de 'European Organization of Rare Disorders' invloed uit te oefenen op het beleid van de Europese Unie. In vele landen doen patiëntenorganisaties ook actief aan fondsenwerving om onderzoek bij universiteit en industrie mogelijk te maken.

6.4.2 De farmaceutische industrie

De ontwikkeling van orphan drugs verschilt niet van die van 'gewone' nieuwe geneesmiddelen. Orphan drugs doorlopen dezelfde cirkel als andere nieuwe geneesmiddelen (zie *hoofdstuk 1 van deel B*). De ontwikkelingskosten van nieuwe geneesmiddelen, vooral voor farmaceutisch, toxicologisch en klinisch onderzoek, bedragen honderden miljoenen guldens per nieuw middel. Dat geldt ook voor weesgeneesmiddelen. Bepaalde kritische factoren, zoals de afweging tussen 'medical value' en 'market value' of de beschikbaarheid van patiënten, kunnen echter extreem ongunstig uitvallen voor orphan drugs. Hooguit zullen de marketingkosten hier laag uitvallen. De investeringen en de risico's zijn groot, terwijl de kans op tegenslagen en mislukkingen hoog blijft. Daarbij geldt dat door de grootschalige heroriëntatie van de farmaceutische industrie (fusies, strategische allianties) bedrijven zich in toenemende mate richten op een beperkt aantal ziektegebieden met elk een beperkt aantal indicaties. Dit is nadelig voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Anderzijds is de ontwikkeling van een geneesmiddel met de status 'orphan' voor bedrijven aantrekkelijk. Hoewel zij een winstoogmerk hebben, voelen bedrijven zich wel degelijk mede verantwoordelijk voor een goed functionerende gezondheidszorg, en ook voor weesgeneesmiddelen.

Een positieve ontwikkeling is dat vele nieuwe, vaak kleinere biotechnologische bedrijven zich, mede door de toenemende kennis van het humane genoom, richten op de ontwikkeling van biologische producten, waarbij zeldzame aandoeningen een interessante nichemarkt kunnen vormen. Veel bedrijven zoeken in toenemende mate contact met patiëntenorganisaties om hen bij verschillende fasen van onderzoek en ontwikkeling naar geneesmiddelen te betrekken. De ontwikkeling van een nieuw weesgeneesmiddel

voor de ziekte van Pompe door een Nederlands biotechnologisch bedrijf, waarbij de patiëntenvereniging is betrokken, vormt daarvan een goed voorbeeld.

6.4.3 De universiteiten

In het Nederlandse onderzoek wordt redelijk veel aandacht besteedt aan zeldzame ziekten zowel in het universitaire onderzoek als in het door de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), fondsen en stichtingen gefinancierde onderzoek. Uit een enquête uit 1997 onder alle medische, biologische en farmaceutische onderzoeksgroepen bleek dat in 138 onderzoeksprojecten één of meer zeldzame aandoeningen werden bestudeerd. De meeste aandacht gaat uit naar zeldzame vormen van kanker, hormoon- en stofwisselingstoornissen, afweerstoornissen, infecties, nierziekten en neurologische en neuromusculaire aandoeningen. Een kwart van de projecten betreft fundamenteel onderzoek naar pathogenese, pathofysiologie en diagnostiek. Het grootste deel is strategisch of toegepast van aard, althans volgens de rapportage van de onderzoeksgroepen zelf. In de helft van de gevallen gaat het om geneesmiddel-gerelateerd onderzoek (RGO, 1998).

Het onderzoek dat via de NWO, fondsen en stichtingen wordt gefinancierd is voornamelijk biochemisch, genetisch of immunologisch van aard. Alleen bij het kankeronderzoek wordt klinisch onderzoek tot en met fase 2 studies bij kleine groepen geselecteerde patiënten gefinancierd. De ‘ziekte’-georiënteerde fondsen zoals het Astmafonds en de Hartstichting financieren vrijwel geen projecten die gericht zijn op zeldzame aandoeningen. Organisaties die een bredere doelstelling hebben, zoals de Nierstichting en de Maag-Darm-Lever Stichting, besteden relatief veel aandacht aan zeldzame aandoeningen. Het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst doet veel onderzoek naar verschillende bloedziekten.

Hoewel het beeld van het universitaire onderzoek naar orphan diseases op het eerste gezicht positief lijkt, zijn er toch grote problemen. Vaak moeten verschillende financieringsbronnen worden aangesproken, de continuïteit blijkt problematisch. Zeldzame aandoeningen zijn vaak moeilijk onder te brengen in het universitaire zwaartepuntenbeleid. Andere problemen betreffen geringe coördinatie, heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, doorverwijzing van patiënten, onzekerheid van het onderzoek, gebrek aan Good Manufacture Practice-faciliteiten, en de voortgang van het klinische onderzoek. Wel bestaat er in het algemeen een goede samenwerking tussen de onderzoeksgroepen. De samenwerking is vaak internationaal, in een kwart van de gevallen met patiëntenorganisaties en in een derde van de gevallen met de industrie.

6.4.4 De overheid

De overheid is verantwoordelijk voor een toegankelijke en betaalbare gezondheidszorg en verzekerbaarheid. In Nederland en de meeste landen van de EU vormt solidariteit een belangrijk uitgangspunt: iedereen heeft recht op adequate medische hulp. De ontwikkeling van orphan drugs is noodzakelijk om te zorgen dat mensen die lijden aan een zeld-

zame ziekte ook toegang hebben tot adequate medische hulp. Juist orphan drugs leveren een bijdrage aan de kwaliteit van leven van patiënten die lijden aan ernstige, chronische progressieve aandoeningen.

Voor orphan drugs houdt het overheidsbeleid kansen en bedreigingen in. De overheid beschikt over mogelijkheden onderzoek naar orphan drugs te stimuleren. De ministeries van EZ, VWS en OCW en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) hebben in 1999 het Stimuleringsprogramma voor Innovatief geneesmiddelenonderzoek en Ondernemerschap (STIGON) opgezet (totaal 20 miljoen gulden). Verder heeft in 1999 het ministerie van EZ het initiatief genomen voor het Life Sciences actieplan 'Biopartner', waarvoor 100 miljoen beschikbaar komt. Op deze wijze wil men een stimulans geven aan het innovatieve farmaceutische onderzoek, dat ook mogelijkheden biedt voor de ontwikkeling van orphan drugs.

Maar aan de behandeling hangt een prijskaartje. De vergoeding kan tot problemen leiden. De vraag is ook of opname in het basispakket dan wel aanvullende verzekering mogelijk is gezien het zeldzame karakter van de risico's. De risico's zijn ook niet homogeen verdeeld onder de verzekerden omdat zij vaak in families voorkomen.

6.5 Ontdekkingsroutes voor weesgeneesmiddelen

Geneesmiddelen worden op verschillende manieren gevonden (zie *hoofdstuk 2 van deel B*). Ook daarin verschillen orphan drugs niet van gewone geneesmiddelen. Rationele stappen worden afgewisseld door momenten van geluk en toeval. Serendipiteit speelt een belangrijke rol, zowel bij een start vanuit een genetisch defect als vanuit de aanpassing van een bestaand product of beschikbare technologie.

Uit een aantal studies naar de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen voor de ziekte van Crohn (chronische ontsteking van de darm), echinokokkose (een tropische wormziekte), amyotrofische lateraal sclerose (een neurologische aandoening), cystische fibrose (taaislijmziekte), en de ziekte van Pompe (een enzymdeficiëntie, die onder meer ernstige spier- en hartaandoeningen tot gevolg heeft) volgen de ontdekkingsroutes; zie *tabel 6.2*.

Tabel 6.2: Ontdekkingsroutes voor weesgeneesmiddelen bij vijf zeldzame ziekten (Bron: RGO, 1998).

	Amyotrof. lateraal sclerose	Ziekte van Crohn	Cystische fybrose	Echino-kokkose	Ziekte van Pompe
Gen-substantie-geneesmiddel	-	-	+	-	+
Ziektemechanisme-geneesmiddel	+	-	-	-	-
Bestaand geneesmiddel-uitbreiding indicatie	-	+	-	+	-
Farmaceutisch-technologische aanpassing bestaand middel	-	+	-	-	-

+ = aanwezig/bekend
- = niet aanwezig/niet bekend

Voor verschillende genetische aandoeningen, zoals de ziekte van Pompe en cystische fibrose, waarbij het gendefect bekend is, kan de ontdekkingsroute van ‘gen naar geneesmiddel’ gevolgd worden. Bij de ziekte van Pompe is duidelijk dat genetische kennis niet alleen gebruikt kan worden voor de ontwikkeling van gentherapie. Hier wordt genetische informatie gebruikt om transgene dieren te maken voor de productie van het bij deze ziekte afwezige enzym. Ook voor cystische fibrose leek de weg van gen naar geneesmiddel mogelijk, toen in 1989 het gen voor deze ziekte geïdentificeerd werd. De zoektocht naar een behandeling om gezond DNA-materiaal in te brengen, eindigde echter in een teleurstelling.

In andere gevallen kan men door beter inzicht in de pathogenese van zeldzame ziekten de ontdekkingsroute ‘van mechanisme naar geneesmiddel’ volgen. Amyotrofische lateraal sclerose is daarvan een sprekend voorbeeld. Tot twintig jaar geleden was deze ernstige neurologische aandoening een typisch voorbeeld van een ‘orphan disease’. Er was weinig aandacht voor de ziekte, ook niet bij farmaceutische bedrijven. In de jaren 80 en 90 ontstonden nieuwe hypothesen over de pathogenese, die belangrijke aanknopingspunten boden voor nieuwe medicijnen. Intussen is het middel riluzol op de markt, dat de overlevingstijd met drie maanden verlengt, maar het is nog onduidelijk wat het effect op de spierkracht kan zijn. Riluzol is echter al bekend vanaf de jaren 30 toen het als intermediaire kleurstof (‘whitening agent’) voor waspoeders werd gesynthetiseerd, en vanaf de jaren 70 voor verschillende neurologische aandoeningen werd onderzocht.

De andere ziekten uit de eerder genoemde vijf studies laten andere ontdekkingsroutes zien. Voor de behandeling van de ziekte van Crohn werd het bestaande ontstekingsremmende middel budesonide, een corticosteroïd dat ontwikkeld is voor de behandeling van astma, door een specifieke toedieningsvorm geschikt gemaakt voor toepassing in de darm. Ook voor echinokokkose bleek de toepassing van een bestaand middel, namelijk het wormmiddel albendazol, mogelijk. Er is echter zo weinig aandacht voor deze ziekte, dat het opzetten van klinische studies voor een goede evaluatie van het therapeutisch effect en onderzoek naar farmaceutische toedieningsvormen voor een betere opname in het lichaam nauwelijks mogelijk is.

6.6 Knelpunten bij de ontwikkeling van orphan drugs

Specifieke knelpunten die het onderzoek naar en de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen kunnen belemmeren zijn: onvoldoende mogelijkheden voor vroege diagnostiek, beperkte epidemiologische gegevens zoals betrouwbare prevalentie- en incidentiecijfers, gebrekkige kennis van de pathogenese, veelal ontbreken van geschikte diermodellen, problemen bij fase 3 klinische studies (rekrutering patiënten, bepaling eindpunten, en behandelingsduur) en vooral ook fase 4 studies inzake combinatietrials en financiering, en tot slot, de vergoeding. Er bestaat, zo blijkt uit interviews met betrokkenen bij farmaceutische en biotechnologische bedrijven, onderzoekers en patiëntenorganisaties, grote behoefte aan duidelijkheid en begeleiding van het innovatieproces van orphan drugs. Standaarden en richtlijnen met betrekking tot toxicologische testen, klinische

effectmetingen en condities voor aanvullende onderzoekingen die noodzakelijk zijn voor registratie en toelating op de markt, dienen tijdens het ontwikkelingsproces geformuleerd te worden. Immers, de onderzoekers betreden met een nieuw geneesmiddel een onbekend terrein, en dat geldt voor weesgeneesmiddelen des te meer. Dit vraagt om een goede monitoring van het proces. In de Verenigde Staten heeft de Food and Drug Administration een anticiperende houding bij de ontwikkeling van orphan drugs, waardoor onderzoekers en industrie in een vroeg stadium kunnen aankloppen voor begeleiding bij het ontwikkeltraject.

Uit de bovengenoemde studies naar de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen voor vijf zeldzame ziekten blijkt dat deze met name belemmerd wordt door gebrekkige procesbegeleiding, onvoldoende samenwerking van industrie, onderzoekers en patiënten, en overslaan van cruciale schakels in het proces, in het bijzonder de overgang van het laboratorium naar de patiënt (RGO, 1998). Daar waar sprake is van een goede communicatie in en organisatie van het onderzoek, zoals in het geval van de ziekte van Pompe en amyotrofische lateraal sclerose, is dit mede te danken aan de actieve bemoeienis van patiëntenorganisaties. Zij hebben een anticiperende opstelling tegenover wetenschappelijk onderzoek en benaderen zelf bedrijven en onderzoekers voor de oprichting van consortia en netwerken, en voor de organisatie van workshops en congressen. De ontwikkelingen rondom cystische fibrose, waar de zoektocht naar gentherapie begin jaren 90 zo veelbelovend leek maar uiteindelijk teleurstellende resultaten opleverde, maken duidelijk dat een hechte samenwerking tussen patiënten, industrie en onderzoekers geen garantie biedt op het succesvol ontwikkelen van een weesgeneesmiddel.

6.7 'Spin-off-effecten' van onderzoek naar orphan drugs

De voorgaande voorbeelden illustreren enerzijds hoezeer de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen lijkt op die van andere nieuwe geneesmiddelen, anderzijds hoe moeizaam het proces verloopt. Tegelijkertijd zijn deze voorbeelden illustratief voor een heel ander perspectief op orphan diseases: vele zeldzame aandoeningen zijn opnieuw in de belangstelling gekomen door de nieuwe ontwikkelingen in de moleculaire biologie, genetica en biotechnologie. Verschillende ziekten staan model voor pathogenetische mechanismen die voor onderzoekers en clinici interessant zijn, en vormen een baken voor nieuwe technologische ontwikkelingen, zoals gentherapie en de vectortechnologie. Amyotrofische lateraal sclerose bijvoorbeeld heeft de afgelopen jaren veel aandacht gekregen in het universitaire en industriële onderzoek omdat de ziekte behoort tot de neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Cystische fibrose vormt een model voor de ontwikkeling van gentherapie. Hoewel het onderzoek niet tot de grote doorbraak heeft geleid, is veel ervaring en kennis opgedaan met de ontwikkeling van vectoren zoals virussen en liposomen om gezond DNA-materiaal in menselijke cellen en weefsels in te brengen (zie ook *hoofdstuk 4 van deel B*).

Verschillende zeldzame aandoeningen hebben zo een centrale rol gespeeld in de ontwikkeling van kennis in pathogenese en gentechnologie en bij de oprichting en uitbouw

Tabel 6.3: Bijdragen van geneesmiddelenonderzoek aan vergroting algemeen inzicht (Bron: RGO, 1998).

	Amyotrof. lateraal sclerose	Ziekte van Crohn	Cystische fybrose	Echino-kokkose	Ziekte van Pompe
Therapie	+	+	-	+	-
Inzicht pathogenese	+	-	+	-	+
Model andere ziekte	+	-	+	-	-
Model gentherapie	-	-	+	-	-
Nieuwe drug targets	-	-	+	-	+
Nieuwe technologie	-	+	+	-	+
Trial methodologie	+	-	+	-	-
Industrie	+	-	+	-	+
Samenwerking	+	-	+	-	+
Traject inzicht	+	+	+	-	+
Cultureel/maatschappelijk	+	-	+	-	-

+ = aanwezig/bekend
- = niet aanwezig/niet bekend

van inmiddels succesvolle biotechnologische bedrijven. Uiteraard is het belangrijkste resultaat van het innovatieve geneesmiddelenonderzoek de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Maar het mislukken en falen ervan onttrekt het zicht op de andere belangrijke uitkomsten van het onderzoek naar en de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen: inzicht in moleculaire en pathofysiologische grondslagen van ziekte, diagnostiek, behandeling en preventie. Onderzoekers zijn zich bovendien na de zeer beperkte resultaten bewust geworden van de beperkingen en de nadelen van gentherapie (bijvoorbeeld immunologische reacties). Ook andere resultaten, zoals de ervaring met klinische evaluatie (ontwikkeling van nieuwe protocollen en richtlijnen), nieuwe technologie, de oprichting van bedrijven en het ontstaan van netwerken van onderzoekers dienen in de beschouwing te worden betrokken. Van belang zijn ook leerprocessen met betrekking tot het management van het proces (traject-inzicht) en de publieke acceptatie en evaluatie van nieuwe wegen in het farmaceutische onderzoek. Voor de eerder genoemde studies naar vijf zeldzame ziekten zijn deze 'nevenuitkomsten' in *tabel 6.3* op een rij gezet. De 'spin-off' van het innovatieproces van weesgeneesmiddelen naar het algemene proces van geneesmiddeleninnovatie kan dus zeer groot zijn.

6.8 Verwachtingen voor de toekomst

Patiënten die lijden aan zeldzame ziekten hebben evenveel recht op medische behandeling als alle andere patiënten. Tegelijkertijd mogen zij verwachten dat weesgeneesmiddelen even streng beoordeeld worden als gewone geneesmiddelen, opdat toelating gebaseerd is op een optimale afweging tussen werkzaamheid en nadelige effecten. Duidelijk is dat nader beleid ontwikkeld moet worden op Europees en op nationaal niveau. De Europese verordening inzake weesgeneesmiddelen (EG) nr.141/2000, die op 16 december 1999 is aangenomen door het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie, bouwt in grote lijnen voort op de Amerikaanse Orphan Drug Act. De verordening dient

als een stimulering van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen door middel van verlening van een speciale status en marktexclusiviteit bij toelating tot de markt. Daarnaast hebben het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie (besluit nr. 1295/1999/EG) in 1999 een communautair actieprogramma (1999-2003) aangenomen gericht op bevordering van de kennis van en voorlichting over zeldzame ziekten. Beiden worden in samenhang bezien.

De Amerikaanse ervaringen leren dat lokale en regionale activiteiten zeer belangrijk zijn. In de verordening is opgenomen dat de lidstaten aan de Europese Commissie moeten melden welke maatregelen zij nemen op nationaal niveau.

In het advies van de Raad voor Gezondheidsonderzoek over orphan drugs worden de volgende aanbevelingen gedaan (RGO, 1998). In de eerste plaats dient een nationale organisatiestructuur opgezet te worden met als doel de bevordering van onderzoek waar Nederland sterk in is: fundamenteel onderzoek en klinisch onderzoek. Een onafhankelijke nationale structuur, bestaande uit vertegenwoordigers van alle betrokken partijen, ook de patiëntenverenigingen, dient een centrale rol te spelen in de bevordering van het onderzoek en in de stimulering van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen, met name door coördinatie van Europese en nationale activiteiten. Elke partij dient daarbij zijn specifieke expertise te leveren. In dat kader zouden aanspreekpunten bij de patiëntenverenigingen en NWO-Medische Wetenschappen in samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen opgezet en gefinancierd dienen te worden. Ook wordt gepleit voor stimulering van een (klinisch) onderzoekprogramma.

Een tweede aanbeveling van de RGO is na te gaan of het Europees Comité Orphan Drugs, waarin bedrijven, patiëntenverenigingen en overheden samenwerken, kan komen tot een lijst van 25-50 zeldzame aandoeningen waar voldoende expertise en technologie beschikbaar zijn om een weesgeneesmiddel te ontwikkelen, maar waarvoor dat (nog) niet gebeurt door te grote financiële risico's. Een dergelijke lijst betreft geen prioritering naar belang en medische belasting van een ziekte, maar prioritering naar de strategische mogelijkheid om beschikbare expertise en kennis in een farmaceutisch product om te zetten, als extra investering bovenop eerder genoemde maatregelen om de achterstand van Europa versneld in te halen.

In de derde plaats zijn behalve Europese maatregelen (bijvoorbeeld verlenen van marktexclusiviteit en kwijtschelden van registratiekosten) ook nationale maatregelen gericht op bedrijven nodig (bijvoorbeeld fiscale maatregelen).

Het ministerie van VWS heeft voor een nationaal beleid inzake weesgeneesmiddelen dit RGO-advies over orphan drugs als uitgangspunt genomen en de aanbevelingen deels overgenomen (VWS, 2000). De minister van VWS heeft de aanbeveling om een (klinisch) onderzoekprogramma te stimuleren overgenomen, en stelt voor de komende 4 jaar 1 miljoen gulden jaarlijks beschikbaar voor deze nationale structuur. Daarnaast heeft het ministerie van VWS 2 miljoen gulden bijgedragen aan het Stimuleringsprogramma Innovatief Geneesmiddelenonderzoek en Ondernemerschap met het verzoek bijzondere aandacht te besteden aan zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen. Ook wordt de aanbeveling in het RGO-advies over het opstellen van bovengenoemde lijst van 25-50 zeldzame aandoeningen meegegeven als opdracht aan de nieuwe structuur. Mogelijkheden hiervoor moeten in Europees verband worden verkend, mede omdat patiëntenverenigingen en de minister erg beducht zijn voor prioritering naar medische belasting.

In het standpunt van het ministerie van VWS wordt vooralsnog niet ingezet op aanvullende fiscale maatregelen, maar nader overleg met de staatssecretaris van Financiën moet nog plaatsvinden. In het kader van de vergoedingsproblematiek van weesgeneesmiddelen zal overleg plaatsvinden met het College voor zorgverzekeringen over hoe om moet worden gegaan met de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek bij de beoordeling van weesgeneesmiddelen voor het verzekeringspakket. Dit is van belang voor de extramuraal voorgeschreven geneesmiddelen. Bij intramuraal gebruik van toekomstige weesgeneesmiddelen kan wellicht gebruik worden gemaakt van de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen.

De voorgestelde maatregelen geven een eerste aanzet om de toegang tot zorg en de kwaliteit van leven van patiënten met ernstige, chronische progressieve zeldzame aandoeningen te verbeteren. Bovendien houden zij een versterking van het onderzoek in en bieden zij een impuls voor een actieve betrokkenheid van patiëntenorganisaties bij onderzoek naar en optimaal gebruik van geneesmiddelen. Een editorial van The Lancet in 1995 was getiteld: 'Orphan drug development could turn out to be the acceptable face of disease driven commerce', en benadrukte zo de ethische urgentie voor het innovatieve geneesmiddelenonderzoek om meer werk te maken van weesgeneesmiddelen. Het is zeer wel denkbaar dat zeldzame ziekten model kunnen staan voor het onderzoek naar moleculaire mechanismen en nieuwe behandelvormen. Orphan diseases en 'orphan drugs' kunnen niet alleen in maatschappelijk en ethisch opzicht, maar ook vanuit medisch en commercieel oogpunt een interessant 'teaching device' zijn voor het innovatieve geneesmiddelenonderzoek.

6.9 Conclusie

Geneesmiddelen zijn veelal kosteneffectieve behandelingen, dragen bij aan de kwaliteit van leven en de zelfstandigheid van patiënten, en voorkomen arbeidsintensieve en dure vormen van zorg. Door de hierboven geschetste, soms strijdige ontwikkelingen, zijn er voor de ontwikkeling van orphan drugs kansen én bedreigingen. Dit geldt voor het farmaceutisch-industriële onderzoek, het universitaire onderzoek, het overheidsbeleid en de regelgeving. Bovendien ontwikkelen patiëntenorganisaties beleid om relaties aan te gaan met de wetenschap, de industrie en de politiek. Er bestaat daarom behoefte aan een gecoördineerd beleid waarbij de verschillende partijen betrokken worden en waarin een goede afstemming tussen Europese en nationale regelingen wordt gevonden. Zonder stimuleringsmaatregelen is er geen garantie dat orphan drugs ontwikkeld worden.

Literatuur

Besluit nr. 1295/1999/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 1999 inzake het communautaire actieprogramma zeldzame ziekten binnen het actiekader van de volksgezondheid (1999-2003). Publicatieblad van de EG Nr L 155 van 22 juni 1999.

Buurma H, Jong-van den Berg LTW de, Leufkens HGM (red.). Het geneesmiddel. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1996.

Galjaard H. Alle mensen zijn ongelijk. Amsterdam: Balans (derde druk), 1994.

Macarthur D. Orphan drugs: Medical breakthroughs and commercial opportunities. SCRIP Reports. Richmond Surrey, United Kingdom: PJB Publications, 2000.

RGO (Raad voor Gezondheidsonderzoek). Advies Orphan Drugs (weesgeneesmiddelen). Advies nr. 16. Rijswijk: RGO, 1998.

Verordening (EG) Nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen. Publicatieblad van de EG Nr. L 18 van 22 januari 2000.

VWS. Standpunt over Advies Orphan Drugs (weesgeneesmiddelen) van de Raad voor Gezondheidsonderzoek. Brief van de Minister van VWS aan de Voorzitter van de Tweede Kamer, 31 maart 2000.

7 ONGEWENSTE, ONBEDOELDE EN SUBOPTIMALE EFFECTEN VAN GENEESMIDDELEN

A.C.G. Egberts, H.G.M. Leufkens

Samenvatting

Voordat een geneesmiddel wordt geregistreerd heeft er uitgebreid onderzoek plaats gevonden naar de werkzaamheid en veiligheid. Verondersteld mag worden dat in deze fase frequent voorkomende ernstige bijwerkingen al aan het licht zijn gekomen (en derhalve geen registratie plaatsvindt). Een goed inzicht in de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van een eenmaal tot de markt toegelaten geneesmiddel is echter pas mogelijk na langdurig gebruik door patiënten in de dagelijkse praktijk.

De oorzaken van veiligheidsproblemen kunnen liggen bij het geneesmiddel zelf, bij de patiënt of bij het voorschrijven en gebruik. Sommige geneesmiddelen hebben intrinsiek schadelijke effecten die onafhankelijk zijn van patiënt en gebruik. Dit soort bijwerkingen (type A bijwerkingen of 'drug actions') zijn veelal te herleiden naar het farmacologisch profiel van deze middelen. Er zijn ook bijwerkingen die te herleiden zijn tot de gebruiker (type B bijwerkingen of 'patient reactions'). Dit zijn vaak ernstige bijwerkingen, waarbij individuele patiëntkenmerken zoals leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte, lever- en nierfunctie, genotype en fenotype een rol spelen. Het is vaak lastig om te bepalen of een bijwerking moet worden toegeschreven aan het geneesmiddel of aan de patiënt. Wanneer er sprake is van co-morbiditeit en een patiënt meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd gebruikt is er bovendien de mogelijkheid van interacties, die soms ernstige vormen kunnen aannemen. De arts dient hier bij het voorschrijven alert op te zijn. Verder bepalen de dosering, de voorzorgsmaatregelen en de begeleiding door de arts de kwaliteit van het voorschrijven. De 'hanteerbaarheid' van een geneesmiddel en het gebruik door voorschrijver, afleveraar en patiënt in de praktijk van alle dag zijn zeer bepalend voor het uiteindelijke effect, al is het middel 'als molecuul' nog zo werkzaam en veilig. Hier ligt een uitdaging voor de farmaceutische industrie om geneesmiddelen te ontwikkelen die 'robuust' zijn.

De uiterste consequenties van verkeerd en onveilig geneesmiddelengebruik zijn ziekenhuisopname en sterfte. Over de gevolgen van medicatiefouten bestaan in Amerika goede (en verontrustende) schattingen; deze ontbreken voor de Nederlandse situatie.

De balans werkzaamheid-veiligheid van een geneesmiddel wordt enerzijds bepaald door de ernst van de ziekte, de mate en duur van verbetering door het geneesmiddel, en het deel van de patiëntenpopulatie bij wie het middel aanslaat. Anderzijds wordt deze balans bepaald door de ernst, duur en frequentie van bijwerkingen. Een goede en wetenschappelijke evaluatie van ongewenste effecten kan leiden tot een meer rationele waardebepaling van geneesmiddelen (ook in relatie tot elkaar) en een betere afweging met andere therapieën. Een ander aspect is dat geneesmiddelenbijwerkingen altijd een belangrijke motor zijn geweest achter de ontwikkeling van nieuwe farmaca.

7.1 Inleiding

Wat geneesmiddelen toevoegen aan het medisch handelen, de therapeutische waarde, kan waarschijnlijk nooit in één enkele uitspraak of dimensie worden samengevat. Geneesmiddelen kunnen gewrichtspijnen verlichten, maar ook maagbloedingen veroorzaken (MacDonald et al., 1997); ze kunnen een infectie bestrijden, maar in zeldzame gevallen ook een anafylactische shock (ernstige shock onder andere gepaard gaande met sterke bloeddrukdaling) veroorzaken (Van der Klauw et al., 1993); ze kunnen onrust en

slapeloosheid verminderen maar ook het reactievermogen dusdanig beïnvloeden dat de kans op vallen en verkeersongevallen vergroot is (Herings et al., 1995); ze kunnen de kans op ernstige astma-aanvallen verminderen, maar ook de kans op heupfracturen vergroten met daarmee groot menselijk leed en economische schade (Van Staa et al., 2000). Deze opsomming kan tot in het oneindige gecontinueerd worden, en heeft maar één belangrijke boodschap: het gaat bij geneesmiddelen voortdurend om de balans tussen werkzaamheid en veiligheid, zowel voor de individuele patiënt als op populatieniveau (Gezondheidsraad, 1991).

Jaarlijks worden er in Nederland tussen de 25 en 35 nieuwe werkzame (chemische en biologische) stoffen als geneesmiddel op de markt gebracht door de fabrikant. Voordat dit plaats vindt is een langdurige periode van onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid achter de rug, welke wordt afgesloten met registratie door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ('*approval for use*'); een nieuw geneesmiddel in de '*vrije natuur*' van voorschrijvers en patiënten (zie ook *hoofdstuk 1 van deel B*). Het geneesmiddel verlaat de gecontroleerde omgeving van het laboratorium en de '*clinical trial*' en zal zijn weg gaan vinden in de dagelijkse klinische praktijk, vanuit de aanbodzijde van geneesmiddelen ook wel de 'markt' genoemd. Wat er daarna met het middel gebeurt valt onder het aandachtsgebied van '*postmarketing surveillance*'. Postmarketing surveillance is volgens de Gezondheidsraad (1991): 'Systematisch toezicht op en onderzoek naar alle gewenste en ongewenste (bij)werkingen van geneesmiddelen op de gezondheid, zodra deze middelen op de markt zijn gebracht'. Postmarketing surveillance is gericht op het detecteren van (on)gewenste, (on)bedoelde en (sub)optimale effecten van geneesmiddelen, het kwantificeren van mogelijke risico's en het wegen van de balans werkzaamheid-veiligheid ten behoeve van beslissingen over beschikbaarheid, voorschrijven en gebruik.

Herhaaldelijk wordt erop gewezen dat het onderzoek verricht voorafgaand aan registratie slechts ten dele inzicht geeft in de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel bij gebruik in de praktijk van alledag (Meyboom et al., 1999). Tijdens de laatste onderzoeksfase is door middel van goed gecontroleerde klinische onderzoeken de werkzaamheid (effectiviteit) en de veiligheid onderzocht. Hoewel het redelijk is te veronderstellen dat ernstige bijwerkingen met een hoge frequentie van voorkomen reeds in een eerder stadium van onderzoek ontdekt zijn, is het beeld dan nog steeds onvolledig: pas na langdurig gebruik van het geneesmiddel door patiënten in de dagelijkse praktijk is het mogelijk een goed inzicht te verkrijgen in de balans tussen werkzaamheid en veiligheid (Gezondheidsraad, 1991; Meyboom et al., 1999). Een belangrijke reden is dat in klinisch onderzoek, vaak ook nadat het middel al is toegelaten, (quasi-)experimentele condities worden geschapen met het doel zo eenduidig mogelijke vergelijkingen te creëren die niet door verschillende soorten van bias en confounding worden verstoord. Op zich een valide uitgangspunt, maar beschouw bijvoorbeeld de exclusiecriteria en consequenties hiervan in twee belangrijke trials op het gebied van de behandeling van diabetes (zie *tabel 7.1*). Belangrijke groepen patiënten zijn niet meegenomen in deze onderzoeken, terwijl die wel in de dagelijkse praktijk gebruiker zijn. Daarnaast is het aantal patiënten dat bestudeerd is voor registratie (gemiddeld zo'n 1.000-1.500) te gering om zeer zeldzame bijwerkingen, hoe potentieel ernstig ook, te detecteren.

Tabel 7.1: Twee voorbeelden van belangrijke trials voor de behandeling van diabetes en de uitsluiting van patiënten (Bron: UKPDS Group, 1998; Tatti et al., 1998).

Trial	Aantal gescreende patiënten	Aantal uitgesloten patiënten	Reden voor uitsluiting
UKPDS[a]	7.616	2.514 (33,0%)	Ketonuria, verminderde leverfunctie, hartinfarct, angina pectoris en hartfalen, retinopatie, ernstige co-morbiditeit
FACET[b]	1.172	792 (67,6%)	Coronaire hartziekte, herseninfarct, cardiovasculaire medicatie anders dan diuretica and ß-blockers, co-morbiditeit met slechte prognose

a) United Kingdom Prospective Diabetes Study.
b) Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial.

Soms duurt het jaren voordat de schadelijkheid van een geneesmiddel onderkend en gekwantificeerd is. Bekend is de casus van de pijnstiller glafenine. Reeds in 1976 werd gerapporteerd over een mogelijk verhoogd risico op anafylactische shock. Het duurde echter tot 1993 voordat overtuigende bewijsvoering beschikbaar kwam om besluitvorming mogelijk te maken om het middel van de markt te halen (Van der Klauw et al., 1993). Een ander meer recent voorbeeld is het onderzoek van het Nederlands Kanker Instituut naar lange termijn risico's van vagina- en baarmoederhalskanker bij vrouwen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan het DES-hormoon. Een zeer gedegen en precieze gegevensverzameling bij de georganiseerde groep van zogenaamde DES-dochters was nodig om te kunnen achterhalen hoe precies de relatie (soort kanker, omvang van het risico, andere determinanten) tussen in-utero expositie aan DES en de latere kans op kanker in elkaar zit (Verloop et al., 2000). Een laatste voorbeeld betreft cisapride; reeds in 1992 werd er gerapporteerd over mogelijk ritmestoornissen ten gevolge van het gebruik van dit geneesmiddel. Pas in 2000 werden er door fabrikant en overheid maatregelen genomen om deze risico's te beperken (Ferriman, 2000). In Nederland werden de voorzorgen voor het gebruik van cisapride sterk aangescherpt, in andere landen werd het middel uit de handel genomen.

Het komt ook voor dat een veiligheidsprobleem nooit geheel opgehelderd kan worden. Toen in het begin van de jaren 80 het antireumaticum indometacine (in een '*controlled release*' toedieningsvorm, d.w.z. met vertraagde afgifte) werd geassocieerd met ernstige maag-darmschade, werd door de Engelse farmaco-epidemioloog Inman gepostuleerd dat deze schade waarschijnlijk samenhing met het feit dat dit middel selectief werd voorgeschreven aan ernstig zieke patiënten die vanzelf al een verhoogd risico op bijwerkingen hadden. Deze hypothese is nooit getoetst kunnen worden omdat de fabrikant het middel vrij snel na het bekend worden van de problemen van de markt haalde en er dus geen blootstelling meer plaats vond. Later is in een vergelijkbare casus van het antireumaticum ketoprofen (in een '*controlled release*' toedieningsvorm) waarbij een zelfde hypothese werd geformuleerd, wel aangetoond dat selectief voorschrijven, in vakjargon ook wel '*channeling*' genoemd, een belangrijke determinant van maag-darmschade door dit soort middelen kan zijn (Leufkens et al., 1992).

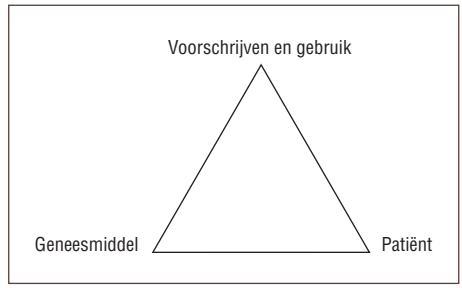
Behalve de eigenschappen van het geneesmiddel of patiëntkarakteristieken kunnen ook mechanismen in het voorschrijven van geneesmiddelen de oorzaak zijn van risico's. In de volgende paragraaf wordt hierop ingegaan.

7.2 De driehoek geneesmiddel, patiënt en voorschrijven/gebruik

Hoewel we in de regel spreken over geneesmiddelbijwerkingen, is het niet alleen het geneesmiddel zelf dat uitsluitend bepalend is voor het optreden van eventuele schadelijke effecten. Schadelijkheid is niet één constante farmacologische eigenschap, maar de resultante van een interactie tussen geneesmiddel (een farmaceutisch product met alles er op en er aan), de constitutie van de patiënt en de wijze van voorschrijven en gebruik. Zo kunnen hele veilige middelen bij onoordeelkundig voorschrijven of verkeerd gebruik uiterst schadelijk zijn, terwijl er ook farmaca zijn die alleen bij bepaalde patiënten bijwerkingen geven en bij de meeste andere patiënten heel veilig en effectief zijn. De interactie in de driehoeksrelatie geneesmiddel, patiënt, en voorschrijven en gebruik is uiteindelijk bepalend voor de balans werkzaamheid-veiligheid (zie *figuur 7.1*).

De balans werkzaamheid-veiligheid van een geneesmiddel wordt enerzijds bepaald door de ernst van de ziekte, de mate en duur van verbetering door het geneesmiddel, en de fractie van de patiëntenpopulatie bij wie het middel aanslaat en anderzijds bepaald door de ernst, duur en frequentie van bijwerkingen (Meyboom et al., 1999; Meyboom et al., 2000). Rationeel geneesmiddelgebruik kan alleen op basis van goed onderzoek en betrouwbare en begrijpelijke informatie daarover. Uiteindelijk is de juiste keuze en toepassing van een geneesmiddel de beste garantie voor een veilige en succesvolle behandeling.

Laten we dit duidelijk maken met een voorbeeld. Stel 5.000 patiënten gebruiken een pijnstiller. Binnen deze populatie lopen 15 patiënten een ernstige bijwerking op: één patiënt een sepsis door agranulocytose (een sterke vermindering van een bepaald soort leukocyten waardoor de afweer sterk verminderd is en de kans op ernstige infecties toeneemt) en 14 een massieve maagbloeding (waarvoor chirurgische overhechting noodzakelijk was). Een risico van 15/5.000 lijkt acceptabel vanuit het perspectief van de totale populatie. Voor de individuele patiënt kan die balans uiteraard geheel anders liggen.



Figuur 7.1: Veiligheid van farmacotherapie wordt bepaald door de driehoeksrelatie geneesmiddel-patiënt-voorschrijven en gebruik.

Vervolgens komt er een nieuwe groep pijnstillers op de markt waarvan wordt ingeschat dat het risico van agranulocytose niet veel anders is dan de oude middelen, maar waarvan het risico van maagbloedingen op basis van klinisch onderzoek lijkt gehalveerd, dus van 14/5.000 naar 7/5.000. Een snelle rekensom leert ons dan dat we zo'n 700 (5.000/(14-7)) patiënten met de nieuwe pijnstillers moeten behandelen om in vergelijking met de oudere middelen één maagbloeding te voorkomen (principe van *'numbers to harm'*). Om welke individuele patiënt het gaat weten we niet, maar op groepsniveau zijn dit soort schattingen mogelijk. Ook hier geldt dat het risico van een maagbloeding bepaald wordt door het geneesmiddel (de nieuwe pijnstillers doen het in trials beter dan de oude, geldt dat ook in de praktijk van alle dag?), de patiënt (al eerder maagproblemen gehad? een zware drinker waardoor de kans op bloedingen sowieso al groter is?), en de wijze van voorschrijven en gebruik (wordt gestart met een veel te hoge dosis? krijgt de patiënt ook corticosteroïden voorgeschreven? gebruikt de patient de geneesmiddelen zoals voorgeschreven?).

Om van een geneesmiddel de balans op te kunnen maken van baat en schade is veel kennis nodig: exacte kwantitatieve en kwalitatieve kennis van de ziekte en van het beloop ervan wanneer geen behandeling wordt ingesteld, van het geneesmiddel (hoeveel goed en hoeveel kwaad doet het) en van eventuele andere geneesmiddelen of behandelingswijzen. Naast de resultaten van het farmaceutische en dierexperimentele onderzoek bestaat de kennis van een geneesmiddel in hoofdzaak uit de bevindingen van het klinisch onderzoek dat aan de toelating is voorafgegaan en de eventuele informatie die na de toelating beschikbaar is gekomen. Dit laatste kan slaan op publicaties van onderzoek in wetenschappelijke tijdschriften en op gerapporteerde vermoede bijwerkingen, bijvoorbeeld aan de fabrikant, de Stichting LAREB (Registratie Evaluatie Bijwerkingen) of het internationale Uppsala Monitoring Centre van de Wereldgezondheidsorganisatie, waaraan de Stichting LAREB ook haar gegevens ter beschikking stelt (Meyboom et al., 1999).

7.2.1 Intrinsieke schadelijke geneesmiddeleffecten

In de driehoek zoals hierboven aangeduid gaat het altijd om een veelal complexe interactie tussen de drie determinanten van schadelijke geneesmiddeleffecten. Toch zijn er ook intrinsieke eigenschappen van bepaalde geneesmiddelen die relatief onafhankelijk van patiënt en gebruik bepaalde risico's geven. Zo zijn er antibiotica (aminoglycosiden) die berucht zijn om hun bijwerkingen op oren en nieren, ACE-remmers die als specifieke bijwerking het optreden van prikkelhoest hebben, terwijl veel antihistaminica de verdenking met zich meedragen specifieke hartritmestoornissen te veroorzaken (Meyboom et al., 2000). Van het antimalariamiddel mefloquine is bekend dat het incidenteel ernstige psychiatrische bijwerkingen kan veroorzaken, die weliswaar versterkt kunnen worden door patiëntkenmerken (stress tijdens het reizen in de tropen), maar ook intrinsiek bij dit middel voorkomen (Van Riemsdijk et al., 1997). Dit soort zogenaamde type A bijwerkingen (*'drug actions'*) zijn direct geneesmiddel gerelateerd en veelal te herleiden naar het farmacologisch profiel (vertonen dosis-respons relaties en hebben een duidelijke tijdsrelatie met de expositie aan het middel). In algemene zin kan worden opge-

merkt dat dit soort intrinsieke geneesmiddelbijwerkingen steeds beter voorkómen kunnen worden door adequate prescreening- en selectieprocedures in het ontwikkelingsproces van nieuwe farmaca. De beschikbare testsystemen (bijv. proefdieronderzoek, orgaanmodellen) zijn sterk verbeterd opdat potentieel riskante stoffen zo vroeg mogelijk kunnen worden uitgefilterd.

7.2.2 Patiënt-gerelateerde schadelijke geneesmiddeleffecten

Naast type A bijwerkingen kennen we ook type B bijwerkingen die omschreven kunnen worden als '*patient reactions*'. Dit zijn zeldzame, doch vaak ernstige bijwerkingen die meestal niet dosisafhankelijk zijn. Er zijn bijwerkingen, waarbij de geneesmiddelgerelateerde fractie in de buurt van de 80% ligt (Meyboom et al., 2000). Bekende voorbeelden zijn de zeer zeldzame verschijnselen als toxisch epidermale necrolyse (TEN) en Stevens Johnson syndroom ten gevolge van het gebruik van bepaalde sulfonamiden.

Op welke wijze een individuele patiënt reageert op een geneesmiddel is uiteindelijk bepalend voor de balans werkzaamheid-veiligheid. Daarbij spelen individuele patiëntkenmerken zoals leeftijd, geslacht, de ernst van de ziekte, lever- en nierfunctie, de prognose, co-morbiditeit, genotype en fenotype en andere factoren een rol (Meyboom et al., 2000). Farmacotherapie is steeds meer maatwerk, waar op basis van de specifieke patiëntkenmerken geïndividualiseerd een keuze wordt gemaakt voor soort middel, doseerschema en voorzorgsmaatregelen. Contra-indicaties spelen hier uiteraard een belangrijke rol. Aan een patiënt met een verslechterde nierfunctie dient bijvoorbeeld, indien mogelijk, geen aminoglycoside als antibioticum te worden voorgeschreven. Bij jonge kinderen dient terughoudend met corticosteroïden te worden omgegaan vanwege het risico van groeistoornissen. Bij het eerder genoemde voorbeeld van DES en kankerrisico in de volgende generatie, is het risicoprobleem in feite terug te voeren naar de indicatie die indertijd voor DES een dreigende abortus was (Verloop et al., 2000).

De arts die aan een patiënt een geneesmiddel voorschrijft bepaalt daarmee welke patiënt aan welk geneesmiddel wordt '*gekoppeld*'. Reserveert de arts specifieke middelen voor bepaalde patiënten en hebben die een intrinsiek verhoogd risico? Of komen uit de aard van de indicatie bepaalde geneesmiddelen terecht in populaties met bijzondere kenmerken die relevant zijn om te bepalen of een waargenomen ongewenst effect van een geneesmiddel samenhangt met het geneesmiddel of (in belangrijke) mate bepaald wordt door de patiënt die het geneesmiddel krijgt voorgeschreven? Van patiënten met hartfalen heeft doorgaans ongeveer 40% gewrichtsaandoeningen als artrose en reumatoïde artritis. De interactie tussen diuretica (veel gebruikt bij hartfalen) en anti-inflammatoire pijnstillers (veel gebruikt bij pijn en ontstekingen in de gewrichten) geeft een verdubbeling van het risico van exacerbaties bij hartfalen zo ernstig dat ziekenhuisopname noodzakelijk is (Heerdink et al., 1998).

In dit verband dient gewezen te worden op '*confounding by indication*' (Grobbee & Hoes, 1997). Dit is het fenomeen dat een effect van een geneesmiddel (in belangrijke mate) meebepaald wordt door de patiënten die het middel gebruiken, dus in feite door de indicatie waarvoor de arts het middel voorschrijft. Indicatie dient hier ruim te worden opgevat en betreft niet alleen in strikte zin de diagnose/ziekte op grond waarvan de arts

besluit tot farmacotherapie, maar ook al die kenmerken van de patiënt die uiteindelijk de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel bepalen (co-morbiditeit, ernst van de ziekte, prognose, etc.). Wanneer sprake is van selectief voorschrijven van geneesmiddelen aan bepaalde patiënten dan noemen we dit ook wel zoals eerder aangestipt *'channeling'*, een vorm van bias die inmiddels steeds meer erkend wordt als een factor die belangrijk is bij het ophelderen van de vraag of een bijwerking nu vooral met het geneesmiddel of met de patiënt te maken heeft (Leufkens et al., 1992). Hier ligt ook een belangrijke boodschap voor de farmaceutische industrie, die agressieve promotie en marketing van haar produkten ("ons geneesmiddel heeft veel minder bijwerkingen dan product X") in risico-patiënten als een boemerang kan zien terug komen.

Tot de hierboven genoemde patiënt-gerelateerde interacties behoort bijvoorbeeld ook de casus met de calciumantagonist mibefradil. Dit middel werd in het begin van de jaren 90 in vele landen geïntroduceerd ter behandeling van hoge bloeddruk en angina pectoris. Al snel bleek dat er ernstige interacties optraden met verschillende andere cardiovasculaire middelen die door dezelfde patiënten werden gebruikt. Hoewel er in de informatie aan voorschrijvers indringend op dit probleem werd gewezen, werd het interactierisico daarmee niet ingedamd, omdat mibefradil uit de aard van de indicatie in patiëntenpopulaties terecht kwam, waarin per definitie veel potentieel interacterende farmaca worden gebruikt. Het middel werd door de fabrikant dan ook eind jaren 90 van de markt genomen. Achteraf (hetgeen eigenlijk vooraf ook al mogelijk was geweest op basis van het pre-marketing onderzoek!) werd geconcludeerd dat dit middel vanwege zijn interactierisico en indicatie samen waarschijnlijk nooit voor algemeen gebruik toegelaten had moeten worden (Krayenbuhl et al., 1999). Een dergelijk interactierisico is dus ook een duidelijke patiënt (indicatie!)-gerelateerd probleem.

7.2.3 Risico's door verkeerd voorschrijven en/of gebruik

De derde factor die bepalend is of er ongewenste effecten optreden ten gevolge van farmacotherapie is de kwaliteit van het voorschrijven en gebruik. Hier speelt ook het vraagstuk van vermijdbare schade door fouten bij de keuze van het geneesmiddel, de dosering, de voorzorgsmaatregelen, de distributie en logistiek en uiteindelijk datgene wat de patiënt met het middel doet. In deze hele keten van beslissingen en handelingen kunnen geneesmiddelgerelateerde problemen ontstaan die de facto niet direct tot het geneesmiddel of de directe kenmerken van de patiënt zelf te herleiden zijn. Een goed voorbeeld hier is het vraagstuk van het benzodiazepine-gerelateerde risico van vallen. Hier lijkt de voorgeschreven en gebruikte dosering de meest doorslaggevende determinant te zijn (Herings et al., 1995).

Het begrip '*hanteerbaarheid*' is hier relevant. Een geneesmiddel kan nog zo werkzaam en veilig zijn, als in de praktijk van alle dag onevenredig veel voorzorgsmaatregelen of extra inspanning en/of begeleiding gevergd worden, dan is dit in de regel vragen om problemen. Uiteraard is '*hanteerbaarheid*' een rekbaar begrip. Een geneesmiddel dat in het ene land (bijvoorbeeld met een goed georganiseerde gezondheidszorg, bewustzijn bij artsen en apothekers) veilig wordt gebruikt, kan in een ander land schadelijk blijken te zijn. Zo was etretinaat in de Verenigde Staten oorzaak van vele kinderen met aangebo-

ren afwijkingen, terwijl er in Nederland voor zover bekend geen gevallen zijn gerapporteerd (Sturkenboom et al., 1994). Voor een veilig gebuik van het osteoporosemiddel alendronaat is het noodzakelijk om een strak schema van 's ochtends vroeg rechtopzitten, nuchter blijven etcetera te hanteren om te voorkomen dat dit middel slokdarmschade veroorzaakt (Moynihan et al., 2000). Vele patiënten lijken in de praktijk daarmee goed uit te komen, maar zeker niet allen. Patiënt en arts samen zullen dus goed moeten afstemmen wat voor de individuele situatie de meest haalbare en veilige aanpak is. Orale anticoagulantia kunnen in Nederland goed gehanteerd worden mede door het nauwe netwerk en controle door de trombosediensten, waardoor op populatieniveau het bloedingsrisico dat inherent is aan het gebruik van deze middelen acceptabel is ten opzichte van de positieve effecten.

Hier komen we op een punt inzake vermijdbare schade vanwege geneesmiddelgebruik waar nu een soort van paradigma-shift is waar te nemen. Dachten we in de jaren 80 en 90 dat we geneesmiddelrisico's die samenhangen met verkeerd voorschrijven/gebruik nog konden beheersen door goede voorlichting aan voorschrijvers (aanpassing van bijsluiter, gerichte informatie per product) en begeleiding, nu lijkt daar een kentering zichtbaar. Het interactierisico van het eerder genoemde mibefradil zou theoretisch te hanteren zijn geweest als artsen zich daar ook volledig van bewust waren geweest en daarmee strikt rekening hadden gehouden. De praktijk was echter veel weerbarstiger. Onlangs verzuchtte Janet Woodcock van de Food and Drug Administration (FDA) nog dat *"Prescribers' compliance with many of the precautions in the labels is very poor"* (Anoniem, 2000). Dit naar aanleiding van de beslissing om het antidiabeticum troglitazon van de markt te halen vanwege te grote risiso's van leverschade. De FDA had er bij voorschrijvers op aangedrongen om patiënten regelmatig te testen op mogelijke afwijkende leverparameters, een aansporing die nauwelijks weerklank vond met alle gevolgen van dien. Teneinde geneesmiddel-gerelateerde problemen op het gebied van hanteerbaarheid te voorkómen is het een uitdaging voor de farmaceutische industrie om geneesmiddelen te ontwikkelen die robuust zijn.

Geneesmiddel-gerelateerde problemen hebben de laatste jaren vooral aandacht gekregen door verontrustende schattingen van aantallen ziekenhuisopnames ten gevolge van verkeerd geneesmiddelgebruik. In bijvoorbeeld het onderzoek van Nelson en Talbert (1996) waren geneesmiddel-gerelateerde problemen verantwoordelijk voor ongeveer één op de zes ziekenhuisopnames (interne geneeskunde en intensive care); hierbij traden onvoldoende effectiviteit, bijwerkingen en overdosering op de voorgrond. Interessant is dat in de helft van de gevallen het probleem te vermijden was geweest. De vier voornaamste farmacotherapeutische groepen waren antidiabetica, diuretica, geneesmiddelen tegen infectieziekten en cardiovasculaire geneesmiddelen, terwijl cytostatica op de negende plaats kwamen. Dit voorbeeld illustreert dat onderzoek dat op bepaalde patiëntenpopulaties is geconcentreerd gemakkelijk een vertekend beeld kan geven. Antidiabetica bijvoorbeeld zijn niet de meest gevaarlijke geneesmiddelen, zeker niet in vergelijking met cytostatica. De bevindingen weerspiegelen dat diabetes een relatief frequente en ernstige ziekte is, waartegen effectieve geneesmiddelen bestaan die met zorgvuldigheid moeten worden toegepast.

Voor Nederland zijn er geeen landelijk representatieve gegevens over het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van verkeerd geneesmiddelengebruik. Er zijn slechts

enkele kleine locale onderzoeken naar dit probleem. Om een landelijk beeld te verkrijgen is er derhalve meer en grootschaliger onderzoek noodzakelijk.

Meer recent is met name vanuit de Verenigde Staten aandacht gevestigd op zogenaamde medicatiefouten; naar schatting overlijden jaarlijks 50.000–100.000 Amerikanen hieraan (Kohn et al., 2000). Daarmee vormen medicatiefouten in de Verenigde Staten de belangrijkste oorzaak van geneesmiddel-gerelateerde sterfte (Phillips et al., 1998). De Nederlandse situatie betreffende medicatiefouten is niet goed bekend, maar medicatiefouten en daaraan gerelateerde morbiditeit komen ook in ons land waarschijnlijk frequent voor. Medicatiefouten zijn een schoolvoorbeeld van onveiligheid gerelateerd aan onjuist voorschrijven, afleveren en gebruik van geneesmiddelen. Medicatiefouten zijn per definitie vermijdbaar en zijn daarmee waarschijnlijk in absolute zin de belangrijkste oorzaak van iatrogene schade.

7.3 Detectie en wetenschappelijke evaluatie van ongewenste effecten

Het gebruik van een geneesmiddel is gewoonlijk beperkt tot één of enkele ziekten of indicaties. Daarentegen is er vaak een heel scala van verschillende mogelijke bijwerkingen, uiteenlopend van frequent tot zeldzaam, van hinderlijk tot ernstig. Is voor de werkzaamheid de '*clinical trial*' de methode bij uitstek, er is helaas niet één universele methode waarmee tegelijkertijd alle bijwerkingen kunnen worden onderzocht. Met enige overdrijving zou men kunnen zeggen dat ieder geneesmiddel-bijwerking-paar uniek is en zijn eigen onderzoek nodig heeft (Meyboom et al., 1999; Strom, 2000). Naast de al genoemde systemen voor bijwerkingenrapportage is er een aantal methoden ontwikkeld voor het onderzoek van geneesmiddelen na de toelating. Deze methoden zijn hetzij gericht op bepaalde patiënten(populaties), bepaalde ziekten (bijwerkingen) of bepaalde geneesmiddelen.

Voor de detectie van geneesmiddelbijwerkingen blijven de vrijwillige rapportagesystemen (zoals in Nederland uitgevoerd door de Stichting LAREB), ondanks alle nadelen en kritiek, nog de meest productieve methode (Meyboom et al., 1999). Dergelijke meldingssystemen, die veelal landelijk opereren en ook vanwege Europese regelgeving voor ieder land verplicht zijn, hebben als voornaamste en kenmerkende functie het detecteren van onbekende en onverwachte, vaak zeldzame en ernstige complicaties, zoals anafylactische shock, agranulocytose, hepatitis of Stevens Johnson syndroom ('*type B bijwerkingen*'). Houvast is hierbij vaak de suggestieve tijdsrelatie tussen toediening en het ontstaan van het klinisch beeld. Beperkingen van deze methode hangen samen met onzekerheid over het causale verband ('*vermoede bijwerkingen*') en de grote maar wisselende onderrapportage. *Tekstblok 7.1* gaat nader in op de wijze waarop geneemiddelbijwerkingen beter onderzocht kunnen worden.

Tekstblok 7.1: Methoden van onderzoek naar geneesmiddelbijwerkingen.

Het ideaal is om een groot aantal ongeselecteerde gebruikers van een bepaald geneesmiddel langdurig en intensief te vervolgen voor wat betreft het beloop van de ziekte, alle medicatiegebruik en andere therapieën, zo mogelijk in vergelijking met een geschikte controle-groep. Tot de dag van vandaag stuit de uitvoering van dit onderzoek, bijvoorbeeld een follow-up (cohort)studie, echter op grote methodische, ethische, logistieke en financiële problemen. Om praktische redenen is de verkregen informatie vaak beperkt tot betrekkelijk frequente bijwerkingen, interacties en andere mogelijke problemen. Spectaculaire vooruitgang op het gebied van automatisering in de gezondheidszorg en van computertechnologie zou hierin in de nabije toekomst echter grote verandering kunnen brengen. Op dit moment is follow-up onderzoek eigenlijk alleen goed uitvoerbaar voor ziekten die zowel ernstig als frequent zijn en waarvan de behandeling zodanig intensief is dat er in de uitvoering van de zorg al geprotocolleerde infrastructuur aanwezig is, zodanig dat de onderzoeksgegevens reeds als routine worden vastgelegd en dus voor (langdurig!) onderzoek beschikbaar zijn (Jick et al., 1998; Strom, 2000) .
Het patiënt-controle onderzoek heeft van oudsher een belangrijke rol gespeeld bij de evaluatie van veiligheid van geneesmiddelen. Immers tot dusver zijn de meeste bijwerkingen met deze epidemiologische onderzoeksopzet ontrafeld (Jick et al., 1998; Strom, 2000). Een voorbeeld hiervan is het verband tussen het gebruik van DES tijdens de zwangerschap en het adenocarcinoom van de vagina bij dochters. Mits goed opgezet en uitgevoerd is de case-control methode een efficiënte manier van onderzoek doen. Bij zeldzame bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld toxisch epidermale necrolyse, waarschijnlijk momenteel zelfs de enige praktisch uitvoerbare manier van onderzoek doen. Hoewel men bij elk observationeel onderzoek beducht moet zijn op bias en confounding, is in het algemeen de kans hierop bij de patiënt-controle methode groter.

Er is in dit verband een toenemende belangstelling om tot praktisch bruikbare risicovergelijkingen te komen. De *'maat'* van een bijwerking wordt doorgaans bepaald door de ernst, de duur (prognose) en de frequentie ervan. Evenzo kan een geneesmiddel vanuit het therapeutische gezichtspunt worden gerubriceerd. Het medisch belang ervan wordt bepaald door overeenkomstige triaden: de ernst, duur en incidentie van de ziekte (indicatie) alsmede de mate, duur en frequentie (proportie responders) van het therapeutische effect. Zoals is betoogd door Edwards en collega's zijn patiënt en behandelaar voornamelijk geïnteresseerd in bijwerkingen die hetzij ernstig hetzij frequent zijn (Edwards et al., 1996). Als ei van Columbus stellen deze auteurs voor om de relatieve schadelijkheid van een geneesmiddel te karakteriseren aan de hand van enerzijds de drie ernstigste en anderzijds de drie meest frequente bijwerkingen. In hun oorspronkelijke artikel is dit *'Principle of Threes'* conceptueel ontwikkeld. Arbitrair werden de verschillende criteria op een driepuntsschaal uitgezet. Het *'Principle of Threes'* is een aanzet tot een op de praktijk gerichte methodiek voor een gestructureerde waardebepaling van geneesmiddelen en om een vergelijking met andere geaccepteerde geneesmiddelen of therapieën mogelijk te maken. Het is een stap op weg naar een meer rationele beoordeling van de waarde en aanvaardbaarheid van geneesmiddelen, die waarschijnlijk ook in de (door de Wet op de Geneeskundige Behandelings Overeenkomst verplichte) voorlichting naar de patiënt over mogelijke baten en risico's van de therapie bruikbaar is. Aangezien deze benadering gebaseerd is op een aantal meer of minder subjectieve beoordelingen mag men er echter (nog) geen objectieve en reproduceerbare uitkomsten van verwachten.

7.4 Discussie

De rode draad in dit hoofdstuk is dat het veelal niet alleen de intrinsieke farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel zijn die ongewenste en onbedoelde geneesmiddeleffecten verklaren, maar dat beter de driehoeksrelatie tussen geneesmiddel-patient-voorschrijven/gebruik als verklarend model gebruikt kan worden voor een beter inzicht in ongewenste en onbedoelde geneesmiddeleffecten. Die drie factoren zijn uiteraard niet onafhankelijk van elkaar. In *tabel 7.2* is een aantal risicoproblemen met farmaca die ook elders in dit hoofdstuk aan de orde zijn geweest nog een keer samengevat langs deze gedachtenlijn. In het spectrum van DES naar benzodiazepinen valt op dat de factor voorschrijven en gebruik steeds belangrijker wordt (in de tabel van linksonder naar rechtsboven).

De discussie over risico's van geneesmiddelen gaat vaak samen met controverses: tegenstrijdige resultaten uit onderzoek, verschillende inzichten over wat zwaar moet wegen in risico-evaluaties en grote belangen van spelers die niet altijd in de dezelfde richting werken. De media en het publieke debat zijn hierbij tevens belangrijke factoren. De huidige samenleving wordt gekenmerkt door een sterk ontwikkelde houding van *'zero risk'*: ook zeer kleine risico's dienen vermeden te worden en de acceptatie van risico's is niet vanzelfsprekend. Deze op zich invoelbare cultuur van de *'risico samenleving'* is in toenemende mate bepalend voor de wijze waarop industrie, gezondheidsautoriteiten en onderzoekers met geneesmiddelgerelateerde problemen omgaan. In het *'Risico van de vermijding'*-scenario, een van de vier scenario's uit het project 'De toekomst van het geneesmiddel' is dit denken ooit tot in het extreme doorgetrokken naar een wereld waar eigenlijk geen enkel risico, hoe klein ook, wordt geaccepteerd (STG, 1993; Leufkens et al., 1994). In dit scenario treedt een volledige stagnatie op in de ontwikkeling en toelating van nieuwe farmaca en ontstaat er een complete chaos in de farmacotherapie. Nooit is dit scenario erg waarschijnlijk geacht, hoewel nog steeds plausibel.

Geneesmiddelbijwerkingen zijn altijd een belangrijke motor geweest achter de ontwikkeling van nieuwe farmaca (Strom, 2000). Zo zijn er in vervolg op de vaststelling dat ACE-remmers prikkelhoest kunnen veroorzaken andere bloedrukverlagende middelen

Tabel 7.2: De driehoeksrelatie geneesmiddel-patient-voorschrijven/gebruik bij enkele bekende risicoproblemen.

Casus	Aard risicoprobleem	Geneesmiddel	Patiënt	Voorschrijven/ gebruik
Benzodiazepinen	Vallen en heupfracturen			++
Mibefradil	Leverfunctiestoornissen		+	++
Cisaspride	Ritmestoornissen		+	++
NSAID's	Maagulcera en-bloedingen	+	+	+
Mefloquine	Psychische stoornissen	+	+	
Sulfonamiden	Steven Johnson syndroom	++		
DES	Aangeboren afwijkingen	++		

Legenda: + belangrijk ++ zeer belangrijk

ontwikkeld die ook in het RAAS-systeem ingrijpen en die deze bijwerking niet hebben. Klassieke antipsychotica hebben altijd als belangrijk nadeel gehad het risico op parkinsonachtige bijwerkingen (stijfheid, trillen, etc.). Bij de moderne zogenaamde atypische middelen is dat risico, mits goed toegepast bij de juiste patiënten, veel minder.

Het bevorderen van een veilige farmacotherapie vereist inspanning op al deze punten. Dat er wat dit betreft veel te verbeteren is kan worden geïllustreerd met een recent citaat over het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende analgetica "*Nonsteroidal antiinflammatory drugs should be avoided when possible; when they are used the lowest effective dose of the least toxic drug should be used for the shortest period possible*" (MacDonald et al., 1997). Voor rationele beslissingen in de farmacotherapie is onafhankelijke voorlichting en educatie nodig, met behulp waarvan patiënt en behandelaar goed geïnformeerd een balans van baat en schade kunnen opmaken en de gelegenheid krijgen om zelf voor een goede zorg te kiezen. In plaats van een eenheidsbalans zal dit vaak een keuze op maat zijn. Er zijn nu eenmaal zodanige verschillen tussen mensen in voor- en afkeur, in gevoeligheid en ontvankelijkheid, dat wat voor de één de meest geschikte therapie is voor de ander de verkeerde keus kan zijn. Vertrouwen in de behandeling is daarnaast belangrijk voor therapietrouw en daarmee een succesvolle therapie.

Zoals betoogd, zal de keuze in de toekomst steeds meer gericht zijn op farmacotherapie op maat van de individuele patiënt. Toen de Engelse hoogleraar Peter Goodfellow in december 1999 Nederland bezocht voor de AMC-lezing sprak hij in vele interviews over "*the era of personalized medicine*" . In *Science* van 17 maart 2000 wordt ook uitgebreid ingegaan op de implicaties van *'genomic medicine'* voor het geneesmiddelenonderzoek en de gezondheidszorg. Genetische informatie lijkt oneindig veel mogelijkheden te bieden om veiliger geneesmiddelen te ontwikkelen (zie *hoofdstuk 5 in deel B*). De lijst van voor de farmacotherapie relevante genetische polymorfismen groeit gestaag en vormt de basis van de farmacogenetica: het genetisch profiel van de patiënt is mede bepalend voor de wijze waarop deze op een geneesmiddel reageert, zowel in termen van effectiviteit als in termen van mogelijke bijwerkingen. De farmacogenetica vormt een belangrijk reservoir aan verklarende concepten waarom de ene persoon wel goed reageert op een middel en nauwelijks bijwerkingen vertoont, en de andere niet (Kleyn & Vesell, 1998). De genetische sturing van farmacotherapie zou tot een sterke omwenteling kunnen leiden in de wijze waarop we met ongewenste en onbedoelde effecten van geneesmiddelen omgaan. Hier liggen echter nog vele onzekerheden, die niet zozeer van wetenschappelijke aard zijn. Primair zal de informatie over het genetische profiel de spreekkamer van de voorschrijvend arts dienen te bereiken en hier moeten doorwerken in geneesmiddelkeuze. Hier spelen privacytechnische problemen over de toegankelijkheid van genetische informatie, maar ook de vraag of de klinische praktijk deze nieuwe mogelijkheden om de kwaliteit van de farmacotherapie te verbeteren oppakt. Het recente rapport van de Gezondheidsraad (2000) *'Van implementeren naar leren'* is wat dat betreft heel duidelijk. De kloof tussen wat wetenschappelijk kan en zou moeten, ook wat de ongewenste effecten van geneesmiddelen betreft, en wat er in de praktijk gebeurt, lijkt steeds groter te worden met alle nadelige gevolgen vandien.

Literatuur

Anoniem. Physician inattention to drug labeling influencing FDA Risk/Benefit analyses. The Pink Sheet, 10 April 2000.

Edwards IR, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? Drug Safety 1996; 15: 1-7.

Ferriman A. UK Licence for cisapride suspended. Br Med J 2000; 321: 259.

Gezondheidsraad. 'Postmarketing Surveillance' in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.

Gezondheidsraad. Van implementeren naar leren. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.

Grobbee DE, Hoes AW. Confounding and indication for treatment in evaluation of drug treatment for hypertension. Br Med J 1997; 315: 1151-1154.

Heerdink ER, Leufkens HGM, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BHCh, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med 1998; 158: 1108-1112.

Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. Arch Intern Med 1995; 155: 1801-1807.

Jick H, Garcia Rodriguez LA, Pérez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. Lancet 1998; 352: 1767-1770.

Klauw MM van der, Stricker BHCh. Herings RMC, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JHP. A population based case-cohort study of drug-associated anaphylaxis. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 400-408.

Kleyn PW, Vesell ES. Genetic variation as a guide to drug development. Science 1998; 281: 1820-1821.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds.). To err is human. Building a safer health system. Institute of Medicine. Washington: National Academy Press, 2000.

Krayenbuhl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreicher M, Dayer P. Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 559-565.

Leufkens HG, Urquhart J, Stricker BHCh, Bakker A, Petri H. Channeling of controlled release formulation of ketoprofen (OSCOREL) in patients with history of gastrointestinal problems. J Epidemiol Comm Health 1992; 46: 428-432.

Leufkens HGM, Haaijer-Ruskamp F, Bakker A. Dukes G. Scenario analysis of the future of medicines. Br Med J 1994; 309: 1137-1140.

MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, FE Murray, McDevitt. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. Br Med J 1997; 315: 1333-1337.

Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety 1999; 21: 429-447.

Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug related problems. Drug Safety 2000; 22: 415-423.

Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, Watkins J, Mah C, Soumerai SB. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. N Engl J Med 2000; 342:1645-1650.

Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. Pharmacotherapy 1996; 16: 701-707.

Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. Lancet 1998; 351: 643-644.

Riemsdijk MM van, Klauw MM van der, Heest JA van, Reedeker FR, Ligthelm RJ, Herings RM, Stricker BHCh. Neuro-psychiatric effects of antimalarials. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 1-6.

Staa TP van, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Mineral Res 2000; 15: 993-1000.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Een scenario-analyse. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.

Strom BL (ed.). Pharmacoepidemiology. 3nd Edition. Chichester: John Wiley, 2000.

Sturkenboom MC, Jong-van den Berg LT de, Cornel MC, Stricker BHCh, Wesseling H. Communicating a drug alert. A case study on acitretin in The Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 1994; 47: 125-132.

Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.

Verloop J, Rookus MA, Leeuwen FE van. Prevalence of gynecologic cancer in women exposed to diethylstilestrol in utero. New Eng J Med 2000; 342: 1838.

8 FYTOTHERAPEUTICA

A. van der Kuy, S.B.A. Halkes, S. Pos, H.J. Woerdenbag, S.F. des Tombe, L.W. von Hebel, H. van Dijk, J.H. van Meer

Samenvatting

Fytotherapeutica zijn geneesmiddelen die als actieve ingrediënten uitsluitend planten, delen van planten of plantenmateriaal of combinaties daarvan bevatten, in ruwe of bewerkte staat. Zij onderscheiden zich hiermee van uit planten geïsoleerde, enkelvoudige verbindingen, die als regulier geneesmiddel worden aangemerkt (bijv. taxol en vincristine).

Op dit moment moeten fytotherapeutica in Nederland als 'gezondheidsproduct' op de markt worden gebracht omdat een registratieregeling tot op heden ontbreekt. Dit betekent dat alleen zogenaamde gezondheidsclaims mogen worden gevoerd. Dit kan verwarring wekken bij de consument omdat de gehanteerde gezondheidsclaims vaak moeilijk zijn te onderscheiden van medische indicaties. Bovendien ontbreekt op deze manier het toezicht, noodzakelijk voor het registreren van en het voorlichten over bijwerkingen en interacties, door een bevoegde arts en apotheker op het gebruik van fytotherapeutica bijna volledig. Aangezien de veiligheid bij het gebruik van fytotherapeutica een belangrijk aspect is voor de volksgezondheid heeft de overheid het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten opgesteld. Daarnaast is in 1990 een onafhankelijke Commissie Toetsing Fytotherapeutica (CTF) ingesteld die als doel heeft om in nauwe samenspraak met de betrokken overheidsinstanties en het bedrijfsleven tot een vorm van privaatrechtelijke zelfordening te komen. De CTF heeft lijsten opgesteld met relatief veilige en (potentieel) toxische planten, die een instrument kunnen worden waarmee de veiligheid van fytotherapeutica (voor zover dat mogelijk is) kan worden vastgesteld. Naar aanleiding van de door de CTF uitgevoerde proeftoetsing van een achttal productdossiers werd geconcludeerd dat de gehanteerde criteria betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid voor een beperkt aantal fytotherapeutica haalbaar is. Voor enkele goed gestandaardiseerde preparaten zijn de veiligheid en werkzaamheid uitgebreid onderbouwd.

Op Europees niveau zijn vooral sinds 1995 diverse initiatieven ontplooid om tot harmonisatie te komen van de verschillende regelingen die in de lidstaten bestaan rondom fytotherapeutica.

8.1 Inleiding

Fytotherapeutica worden volgens de European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) gedefinieerd als geneesmiddelen die als actieve ingrediënten uitsluitend planten, delen van planten of plantenmateriaal (inclusief sappen, gomsoorten, vette oliën, vluchtige oliën en enig andere stof van deze aard) of combinaties daarvan bevatten, in ruwe of bewerkte staat. Impliciet houdt deze definitie in dat fytotherapeutica van complexe samenstelling zijn. Zij onderscheiden zich hiermee van uit planten geïsoleerde, enkelvoudige verbindingen, zoals bijvoorbeeld morfine, taxol en vincristine, die als regulier geneesmiddel worden aangemerkt. Synoniemen voor fytotherapeutica zijn plantaardige medicinale bereidingen, fytofarmaca of kruidengeneesmiddelen.

Door de snelle en succesvolle vooruitgang in de chemie en de medische wetenschappen en het beschikbaar komen van veel nieuwe geneesmiddelen is het gebruik van fytotherapeutica in de loop van de twintigste eeuw sterk teruggedrongen. Recent valt echter een sterk herlevende belangstelling voor de toepassing van geneeskrachtige planten waar te nemen. De roep 'terug naar de natuur' wordt steeds vaker gehoord en meer en meer patiënten lijken er toe te neigen om het gebruik van synthetische geneesmiddelen te beperken. Op deze behoefte is de industrie ingesprongen door nieuwe, veelal gestan-

daardiseerde en in toenemende mate ook klinisch geteste, fytotherapeutica te ontwikkelen en deze, vooral als waren, op de markt te brengen. Dit heeft ertoe geleid dat de uitgaven voor fytotherapeutica de laatste jaren sterk zijn gestegen en nog steeds groeien.

Helaas kent de hernieuwde interesse in fytotherapeutica ook zijn negatieve kanten, vooral omdat door sommige fabrikanten het gebruik van veelbelovende reclame-uitingen niet wordt geschuwd. Het is dan ook hoogst noodzakelijk dat er goede wettelijke regelingen worden ontwikkeld die enerzijds recht doen aan de complexiteit van fytotherapeutica en anderzijds zorg dragen voor een adequate controle van deze middelen, om daarmee voor de consument goede en veilige preparaten te garanderen.

8.2 De huidige Europese situatie met betrekking tot fytotherapeutica

Sinds 1965, na de invoering van Directive 65/65/EEC zijn alle lidstaten van de Europese Unie verplicht hun registratieregelingen voor geneesmiddelen hierop te baseren. De vereisten van de betreffende Directive zijn echter voornamelijk toegesneden op enkelvoudige, synthetische geneesmiddelen en derhalve zelden toepasbaar op de complexe plantaardige bereidingen. De Europese Unie heeft dan ook ingezien dat voor fytotherapeutica aangepaste en/of aanvullende normen nodig zijn en heeft deze bij verschillende gelegenheden ontwikkeld (bijvoorbeeld de ‘Review of Older Medicines’ en ‘Guideline on the Quality of Herbal Medicinal Products’). Omdat deze maatregelen niet in Directives waren vervat, hebben ze, zoals onlangs is gebleken uit een in opdracht van de Europese Commissie uitgevoerd onderzoek (AESGP, 1998), niet de beoogde harmonisatie tot gevolg gehad.

Om tot harmonisatie te komen van de verschillende opvattingen die in de lidstaten rondom fytotherapeutica leven, heeft de Europese Unie vooral sinds 1995 een aantal initiatieven ontplooid. Zo is binnen de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products de Herbal Medicinal Products Working Party opgericht, die tot taak heeft concrete voorstellen voor een Europese aanpak te ontwikkelen. Daarnaast is er een werkgroep ‘Traditional Medicinal Products’ door de Europese Commissie ingesteld, die de mogelijke noodzaak en bruikbaarheid van specifieke Europese registratieregelingen voor traditionele geneesmiddelen onderzoekt. Onder traditionele middelen worden verstaan: middelen die gedurende dertig jaren op de markt zijn geweest en waarvoor geen wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid benodigd zou zijn.

Harmonisatie betekent echter vrijwel altijd dat nationale opvattingen geheel of gedeeltelijk moeten worden opgeofferd of ondergeschikt dienen te worden gemaakt aan het doel dat harmonisatie beoogt. Het is te hopen dat nationale wetgevers en de nationale registratiecolleges bereid zijn, waar nodig, afstand te doen van mogelijke vooroordelen, misvattingen of strikt nationale opvattingen ten aanzien van fytotherapeutica en objectieve standpunten (zullen gaan) innemen.

8.3 De huidige Nederlandse situatie met betrekking tot fytotherapeutica

In afwachting van aanpassingen in de Europese wetgeving hanteert Nederland voor de registratie van fytotherapeutica dezelfde toelatingseisen zoals die ook voor reguliere geneesmiddelen gelden. Daarom worden in ons land nu nagenoeg alle fytotherapeutica als gezondheidsproduct, onder de Warenwet, op de markt gebracht. Dit betekent onder andere dat fytotherapeutica niet door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen worden getoetst. Ook betekent dit dat voor fytotherapeutica ten aanzien van de te voeren reclame-uitingen andere richtlijnen gelden dan voor geneesmiddelen en dat alleen zogenaamde gezondheidsclaims mogen worden gevoerd. Dit kan verwarring wekken bij de consument, omdat de gehanteerde gezondheidsclaims vaak moeilijk zijn te onderscheiden van medische indicaties. Bovendien ontbreekt op deze manier het toezicht, noodzakelijk voor het registreren van en het voorlichten over bijwerkingen en interacties, door een bevoegde arts en apotheker op het gebruik van fytotherapeutica bijna volledig. Dat dit geen ideale situatie is, blijkt bijvoorbeeld uit de onrust die is ontstaan naar aanleiding van recent verschenen publicaties over interacties tussen *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevattende producten en diverse, reguliere geneesmiddelen zoals indinavir, theofylline, ciclosporine, warfarine, ethylestradiol en desogestrel (Ernst, 1999).

De bij de verschillende belangenorganisaties in het veld heersende onvrede over de huidige Nederlandse situatie met betrekking tot fytotherapeutica heeft er toe geleid dat in 1990 de Commissie Toetsing Fytotherapeutica (CTF) is ingesteld. De CTF is een volledig onafhankelijke organisatie. Het expliciete doel van de CTF is, om in nauwe samenspraak met de relevante overheidsinstanties en het bedrijfsleven, in eerste aanleg te komen tot een vorm van privaatrechtelijke zelfordening, die tevens kan dienen als voorbereiding op een wettelijke regeling voor fytotherapeutica. Met dit doel voor ogen is door de CTF inmiddels een aantal voorstellen uitgewerkt en ontwikkelingen in gang gezet die hieronder kort zullen worden besproken.

Zo heeft de CTF voor fytotherapeutica een categorie-indeling gemaakt (CTF, 1996) met daaraan gekoppeld een aantal specifieke beoordelingscriteria voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Met betrekking tot kwaliteit en veiligheid zal de CTF voor alle categorieën dezelfde eisen stellen als die welke ook worden gehanteerd voor geneesmiddelen. De indeling in categorieën is afhankelijk van de bewijskracht voor de werkzaamheid. De indeling komt overeen met de gradaties A, B en C zoals die door de Wereld Gezondheids Organisatie en de Amerikaanse Agency for Health Care Policy and Research zijn gedefinieerd. Voor categorie A is de werkzaamheid bewezen door middel van dubbelblind gerandomiseerd onderzoek. Voor categorie B is wel klinisch onderzoek beschikbaar, maar dit voldoet niet aan de hoogste eisen. In dit geval wordt dan gesproken van plausibele werking. Voor categorie C is geen klinisch bewijs beschikbaar, maar wordt de werkzaamheid gebaseerd op gedocumenteerde nationale ervaring en traditioneel gebruik. Zowel voor categorie B als C zal in de informatie naar de consument melding gemaakt moeten worden van de (beperkte) bewijskracht van de werking.

Aangezien vooral de veiligheid bij het gebruik van fytotherapeutica een belangrijk aspect is voor de volksgezondheid, zoals mag blijken uit de inspanningen van de over-

heid voor het opstellen van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (VWS, 2001), heeft de CTF besloten tot het opstellen van lijsten met relatief veilige en (potentieel) toxische planten. Bij het opstellen van deze lijsten wordt niet alleen rekening gehouden met de gebruikelijke dosering van de planten, maar eveneens met het gebruikte plantendeel en de herkomst Het is de bedoeling dat deze lijsten een instrument worden waarmee de veiligheid van fytotherapeutica,voor zover dat mogelijk is, kan worden vastgesteld. Zo zou de CTF fytotherapeutische producten die een op de veilige plantenlijst voorkomende plant(endeel) bevatten en waarvan het plantenmateriaal in onbewerkte vorm wordt toegepast, als relatief veilig willen beschouwen. Echter, als het plantenmateriaal voorkomt op de lijst met (potentieel) toxische planten of als het product een speciale bewerking heeft ondergaan, zou de veiligheid nader moeten worden aangetoond. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren door toxiciteitsstudies met het betreffende product uit te voeren of door het aantonen van een voldoende mate van afwezigheid van de inhoudsstoffen die verantwoordelijk zijn voor de toxische effecten en door het overleggen van ervaringsgegevens (bijvoorbeeld een enquête naar het optreden van bijwerkingen of een post-marketing surveillance onderzoek) die een langdurig en veilig gebruik van het product aantonen.

De CTF heeft ook een inventarisatie uitgevoerd van in Nederland verkrijgbare fytotherapeutica om zodoende meer inzicht te verkrijgen in de aard en omvang van de markt (CTF, 1999). Tijdens deze inventarisatie is in de periode van 1992/1993 tot 1 januari 2000 informatie verzameld over 2.410 producten waarin bestanddelen van in totaal 1.018 specifieke plantensoorten zijn verwerkt. In *tabel 8.1* wordt een overzicht gegeven van de 25 meest gebruikte plantensoorten, gerangschikt naar frequentie van voorkomen in preparaten. Het merendeel van de geïnventariseerde planten kan volgens de huidige inzichten als veilig worden beschouwd. Een klein percentage is echter potentieel schadelijk of ronduit toxisch (een eerste schatting komt uit op 10-15%).Van de 25 meest gebruikte kruiden staat de veiligheid van maretak, jeneverbes, valkruid en wijnruit ter discussie.

Tenslotte heeft de CTF een proeftoetsing van acht door fabrikanten ter beschikking gestelde productdossiers uitgevoerd om een eerste indruk te krijgen van de onderbouwing van de aangeboden fytotherapeutica (CTF, 1999). Uit de proeftoetsing is gebleken

Tabel 8.1: Rangschikking van de 25 meest gebruikte plantengeslachten respectievelijk -soorten naar de frequentie waarmee deze in de geïnventariseerde fytotherapeutica voorkomen[a] (Bron: CTF, 1999).

Plant	Frequentie	Plant	Frequentie	Plant	Frequentie
Sint-janskruid	102	Pepermunt	59	Duizendguldenkruid	42
Valeriaan soorten	85	Duizendblad	58	Guldenroede	42
Rozemarijn	84	Salie	58	Goudsbloem	41
Citroenmelisse	73	Maretak	57	Hop	41
Brandnetel soorten	70	Heermoes	55	Vuilboombast	41
Rode zonnehoed	68	Tijm soorten	51	Lavendel soorten	40
Gewone kamille	67	Jeneverbes	50	Wijnruit	39
Meidoorn soorten	61	Angelica soorten	50		
Zoethout	60	Valkruid	47		

a) de genoemde aantallen hebben betrekking op de gegevens die zijn verzameld tot 1 oktober 1998.

dat slechts weinig gegevens over teelt en oogst van het gebruikte plantenmateriaal voorhanden zijn. Het chemisch-farmaceutische deel van de dossiers is in grote lijnen van voldoende kwaliteit. Hierin zijn uitgebreide gegevens opgenomen over de controle van het plantenmateriaal op identiteit en zuiverheid en werden de in-process controles tijdens de bereiding en kwaliteitsanalyses van het eindproduct adequaat beschreven. Het toxicologische deel van vier dossiers bestaat alleen uit in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerde toxiciteitsstudies over de in de preparaten verwerkte planten, en extracten en/of inhoudsstoffen hiervan. Voor de andere vier producten zijn ook toxiciteitsstudies uitgevoerd met de gebruikte extracten. Voor drie producten is tevens onderzoek verricht naar het optreden van bijwerkingen, zowel in klinische studies als in post-marketing surveillance studies. De bewijsvoering met betrekking tot de werkzaamheid is doorgaans summier. Er wordt voornamelijk verwezen naar algemene informatie over de betrokken planten. In drie dossiers zijn specifieke onderzoeken naar de farmacologische en farmacokinetische eigenschappen van het product zelf of het daarin verwerkte extract vermeld. Met deze producten is ook daadwerkelijk klinisch onderzoek verricht, waarbij het opvallend is dat de kwaliteit van deze klinische studies in de loop der tijd verbeterd is.
Geconcludeerd wordt dat de door de CTF in de proeftoetsing gehanteerde criteria betreffende kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in eerste aanleg nog slechts voor een beperkt aantal fytotherapeutica haalbaar is.

8.4 Fytotherapeutica met bewezen werking

Uit de door de CTF uitgevoerde inventarisatie en proeftoetsing is gebleken dat voor veel fytotherapeutica aanvullend onderzoek nodig is om veiligheid en effectiviteit te kunnen garanderen. Enkele fytotherapeutica kunnen echter wel degelijk als praktisch gelijkwaardig met geregistreerde geneesmiddelen worden beschouwd. Het betreft hier met name goed gestandaardiseerde preparaten, waarvan de veiligheid en werkzaamheid zijn onderbouwd met uitgebreide farmacologische, toxicologische en klinische studies (zie *tabel 8.2*). Opvallend is hierbij dat uit diverse vergelijkende klinische studies naar voren komt dat deze gestandaardiseerde fytotherapeutica veelal een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben dan reguliere geneesmiddelen.

Tabel 8.2: Uitgebreid onderzochte en gestandaardiseerde preparaten.

Gestandaardiseerde preparaten van	Toepassingsgebied	Referenties
Ginkgo biloba L. (ginkgo)	Perifere en centrale doorbloedingsstoornissen	Kanowski et al., 1996 Le Bars et al., 1997 Woerdenbag, 1999
Hypericum perforatum L. (sint-janskruid)	Milde tot matige stemmingsstoornissen	Linde et al., 1996 Vorbach et al., 1997 Wheatley, 1997
Crataegus oxyacantha L. en *Crataegus monogyna* L. (meidoornsoorten)	Coronaire doorbloedingsstoornissen	Loew et al., 1997 Siegel et al., 1996
Piper methysticum L. (kava-kava)	Angststoornissen	Gabel, 1998 Schulz & Hänsel, 1999

8.5 Toekomstige ontwikkelingen rond fytotherapeutica

Recente ontwikkelingen op het gebied van het onderzoek bieden in toenemende mate de mogelijkheid om de complexiteit van fytotherapeutica op een rationele manier te benaderen en het traditionele gebruik wetenschappelijk te onderbouwen. Zo komen meer en meer verfijnde technieken beschikbaar voor de fytochemische karakterisatie van dergelijke producten. Daarnaast zijn methoden ontwikkeld om de farmacodynamische, farmacokinetische, toxicologische en klinische eigenschappen van fytotherapeutica te bestuderen en om deze te vergelijken met referenties waarvan de werkzaamheid onomstotelijk is bewezen.

Voordat een breed aanbod aan kwalitatief goede en veilige fytotherapeutica met een onderbouwde werkzaamheid beschikbaar kan komen voor de patiënt, zal echter, naast een inspanning van het bedrijfsleven, ook een inspanning van de wetgever noodzakelijk zijn. Het bedrijfsleven is verantwoordelijk voor het afleveren van kwalitatief goede, veilige en werkzame producten. De wetgever is degene die de mogelijkheden moet scheppen voor registratie en controle van fytotherapeutica, waarbij onder andere rekening wordt gehouden met de complexe samenstelling. Dusdanig geregistreerde fytotherapeutica kunnen, mede door het vaak gunstige bijwerkingenprofiel, een plaats verwerven binnen de farmacotherapie.

Literatuur

AESGP (Association of the European Self-Medication Industry). Herbal medicinal products in the European Union. AESGP, 1998.

CTF. Gefaseerde toetsing van fytotherapeutica. Den Haag: Commissie Toetsing Fytotherapeutica, 1996.

CTF. Inventarisatie en proeftoetsing van plantaardige medicinale bereidingen in Nederland. Den Haag: Commissie Toetsing Fytotherapeutica, 1999.

Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. The Lancet 1999; 354: 2014-2016.

Gabel TL. Herbal medications, neutraceuticals, and anxiety and depression. In: Miller LG, Murray WJ (eds.). Herbal Medicinals. A Clinician's Guide. New York: Pharmaceutical Press, 1998: 205-226.

Kanowski S, Hermann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 47-56.

Le Bars L, Katz M, Berman N, et al. A placebo controlled, double blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba of dementia. JAMA 1997; 278: 1327-1332.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomnised clinical trials. Br Med J 1996; 313: 253-258.

Loew D. Phytotherapy in heart failure. Phytomedicine 1997; 4: 267-271.

Schulz V, Hänsel R. Rationale Phytotherapie, 4. Auflage. Berlijn: Springer-Verlag, 1999: 78-87.

Siegel G, Casper U, Schnalke F, Hetzer R. Molecular physiological effector mechanisms of hawthorn extract in cardiac papillary muscle and coronary vascular smooth muscle. Phytotherapy Research 1996; 10: 195-198.

Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. Pharmacopsychiatry 1997; (suppl 2) 30: 81-85.

Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderate depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. Pharmacopsychiatry 1997; (suppl 2) 30: 77-80.

Woerdenbag HJ. Farmacotherapie met ginkgo: veilig en effectief? Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie 1999; 12: 9-12, 33.

VWS. Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Staatsblad, 31 januari 2001.

9 NIEUWE GENEESMIDDELEN IN EEN VERANDERENDE SAMENLEVING

Samenvatting

Centraal in dit hoofdstuk staat de vraag of nieuwe geneesmiddelen bijdragen aan de 'consumptiegeneigdheid' van burgers en de 'voorschrijfgeneigdheid' van artsen.

Betoogd wordt dat de consumptiegeneigdheid in de bevolking is toegenomen. Hard bewijs daarvoor bestaat niet, maar er hebben zich in de afgelopen decennia verschillende maatschappelijke en technologische veranderingen voorgedaan, die deze veronderstelling ondersteunen. In de jaren zeventig was het gebruikelijk om de maatschappelijke oorzaken van ziekten te benadrukken. Tegelijkertijd bestonden er geen hoge verwachtingen omtrent doorbraken bij het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. In de tweede helft van de jaren tachtig verstomde de maatschappijkritiek en brak een tijdperk aan van economische groei en technologische vernieuwing (DNA-technologie, 'genenpaspoort') dat tot op heden voortduurt. De nieuwe inzichten over de biologische oorzaken van ziekte verspreidden zich snel in de publieke opinie en, in combinatie met de beschikbaarheid van nieuwe medicijnen, werd het gemeengoed om zowel oorzaak als remedie van ziekte in een biologisch en technologisch perspectief te plaatsen. De voor Nederland ongekende economische groei van de tweede helft van jaren negentig bracht een sterk consumentistische levenshouding onder de bevolking met zich mee, terwijl door voortgaande secularising de culturele basis voor de traditionele Nederlandse soberheid verder afkalfde. Van beide processen mag worden aangenomen dat ze ook van invloed zijn op het gebruik van geneesmiddelen, zeker als die wordt gezien in het licht van de toegenomen mondigheid van patiënten. De consumentistische houding speelt vooral een rol bij geneesmiddelen die een doorbraak betekenen in de behandeling van aandoeningen die naast een somatische ook een sociale en psychische component hebben (depressie, hoofdpijn, impotentie). Aan de hand van een tweetal case studies wordt dit toegelicht, waarbij ook de relatie tussen overheid, burgers, voorschrijvers en industrie aan de orde komt.

Bij de voorschrijfgeneigdheid van artsen komt allereerst de beschikbare kennis over 'adoptieprofielen' van nieuwe geneesmiddelen aan de orde. Alhoewel het in eerste instantie lijkt alsof er 'vroege'en 'late' voorschrijvers zijn (ook wel aangeduid als innovatieve en conservatieve artsen), blijkt bij nadere beschouwing dat deze scheidslijn niet zo duidelijk ligt. Een arts kan sommige nieuwe geneesmiddelen snel voorschrijven, maar is met andere nieuwe geneesmiddelen laat. De verschillen in voorschrijven tussen artsen worden beïnvloed door populatiekenmerken (macro-niveau), praktijkkenmerken (meso-niveau) en kenmerken van de arts en de patiënt (micro-niveau).

Ten tweede staat het voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen ook onder invloed van verschuivingen in opvattingen over ziekte en gezondheid. Het denken in termen van risico's en preventie wordt steeds belangrijker. Dit heeft niet alleen implicaties voor de vrije keuze van individuen, het handelen van de arts en andere zorgverleners, maar ook voor de geneesmiddelensector. Het belang van geneesmiddelen voor preventie neemt toe en daarmee ook de ethische en praktische dilemma's. Daarnaast zijn de mogelijkheden om de risico's van geneesmiddelen te bewaken en te evalueren enorm toegenomen (onder andere met behulp van de farmaco-epidemiologie).

Tenslotte is er een derde cluster van factoren die het voorschrijfbeleid beïnvloeden: de methoden van rationalisering en standaardisering. Hierdoor wordt weliswaar de kwaliteit van het voorschrijven (en de zorgverlening in het algemeen) verhoogd, maar de invloed op de voorschrijfgeneigdheid is niet zo eenduidig. Soms worden nieuwe middelen snel en veel voorschreven ondanks terughoudende standaarden en richtlijnen, terwijl nieuwe inzichten over de rol van farmacotherapie soms vertraagd doordringen in de praktijk.

9.1 Nieuwe geneesmiddelen en de consumptie-geneigdheid van de bevolking

S. Kooiker

9.1.1 Inleiding

Het is bekend dat het gebruik van medicijnen de afgelopen jaren sterk is toegenomen. Het aantal voorschriften steeg in Nederland van 92,5 miljoen in 1989 naar 123,0 miljoen in 1998 (ZFR, 1999). De jaarlijkse toename van het aantal voorschriften door groei en vergrijzing bedraagt 1,0-1,5% (afhankelijk van de geneesmiddelgroep). Van de stijging van 33% in de periode 1989-1998 is ongeveer een derde deel toe te schrijven aan groei en vergrijzing van de bevolking. Ook het gebruik van 'zelfzorgmedicatie' nam aanzienlijk toe: in 1989 gebruikte 19% van de bevolking niet-voorgeschreven medicijnen. In 1998 was dat opgelopen tot 33% (gegevens uit de CBS-Gezondheidsenquête). De sterke toename in de 'zelfmedicatie' doet vermoeden dat de drempel om een geneesmiddel te gebruiken in de loop der tijd lager is geworden. Een kanttekening is dat substitutie tussen het gebruik van voorgeschreven medicijnen en zelfzorgmedicatie een deel van de groei in zelfzorgmedicatie verklaart. In de jaren 90 zijn diverse middelen uit het vergoedingenpakket verwijderd, die nu nog uitsluitend voor eigen rekening bij apotheker en drogist kunnen worden gekocht (zoals hoestdranken, neus- en oordruppels). Zonder substitutie zou dus het aantal voorschriften waarschijnlijk nog sterker gestegen zijn, terwijl er minder groei in de zelfzorgmedicatie zou zijn opgetreden.

Een toename in het gebruik is nog geen bewijs dat de *consumptiegeneigdheid of slikgeneigdheid* in de bevolking is toegenomen. Het kan zo zijn dat vooral de voorschrijfgeneigdheid is toegenomen of dat andere factoren, zoals de uitbreiding van het aanbod (toegenomen behandelingsmogelijkheden) en de groei en vergrijzing van de bevolking voor de toename in het gebruik verantwoordelijk zijn. Niettemin is de hypothese in dit hoofdstuk dat in de bevolking de consumptie-geneigdheid in de afgelopen 25 jaar wel degelijk is toegenomen en dat de introductie van nieuwe middelen daarin een rol gespeeld heeft. De werkwijze om deze stelling te onderbouwen is essayistisch. Verschillende sociaal-culturele trends en mechanismen komen aan bod die wijzen op een toegenomen slikgeneigdheid in de bevolking. Het is 'circumstantial evidence' ofwel een indirecte bewijsvoering. Een directe en periodieke meting van trends in de slikgeneigdheid in de bevolking bestaat er niet. Of de medicijnen die verlangd en ontvangen worden, ook trouw worden ingenomen is een geheel ander onderwerp dat buiten deze discussie blijft.

9.1.2 Medicijnen-gebruik en cultuur

In Nederland zijn de financiële drempels om medicijnen te gebruiken laag. De verschillen in medicijnen-gebruik tussen bevolkingsgroepen zijn dan ook voor een belangrijk deel toe te schrijven aan verschillen in gezondheidstoestand en aan verschillen in cultuur rond medicijnen voorschrijven en gebruiken. Culturele invloeden op het *voorschrijven* van geneesmiddelen komen in *paragraaf 9.2* aan de orde. In het gebruik van medicijnen

worden beduidende verschillen gevonden tussen bijvoorbeeld stad en platteland, hoog en laag opgeleiden, autochtonen en allochtonen, waarbij naar verondersteld cultuurverschillen een rol spelen.

Welke relatie bestaat er tussen cultuur en medicijnen-gebruik? Cultuur biedt een omvattend systeem van symbolen, betekenissen, waarden en normen. Cultuur definieert de doelen die men zich stelt, de zaken die men belangrijk vindt, regels voor verstandig of onverstandig gedrag, en dergelijke. Cultuur bepaalt veel van de handelwijzen die wijzelf voor vanzelfsprekend of als routine beschouwen. Juist vanwege die vanzelfsprekendheid worden culturele invloeden zo vaak over het hoofd gezien. Pas in vergelijking met andere culturen treden de kenmerken van de eigen cultuur aan het licht.

In elke cultuur nemen medicijnen een bijzondere plaats in, die verder gaat dan de werkzame stof die het medicijn bevat. Aan medicijnen worden maar liefst 7 manifeste en 27 latente functies toegekend (Smith, 1980). Belangrijke daarvan zijn dat medicijnen een communicatiemiddel zijn, maar ook macht en inkomen verschaffen. Verder hebben medicijnen een belangrijke symboolfunctie in de behandeling. De arts laat zien dat de patiënt serieus wordt genomen en de patiënt heeft een legitimering voor zijn bezoek: 'het is echt een ziekte want ik heb een medicijn gekregen'. Bekend is ook de *echte* werking van placebo's. De antropoloog Van der Geest gebruikt een mooie paradox: 'medicijnen worden veel gebruikt omdat ze werken, maar werken ook omdat ze veel gebruikt worden' (Van der Geest, 1990).

9.1.3 Opvattingen over ziekte en genezing in de publieke opinie (1970-2000)

De wijze waarop er over de oorzaak van ziekte gedacht wordt heeft grote invloed op de behandeling van ziekte. De oorzaak en remedie voor ziekte kunnen in een biologisch, technologisch of juist in een maatschappelijk of psychisch kader worden geplaatst. In de afgelopen decennia zijn hierin belangrijke verschuivingen opgetreden.

De jaren 70 : ziekte als gevolg van 'maatschappelijke structuren'

In Nederland staan de jaren 70 in het teken van de maatschappijkritiek en het vormen van 'aktiegroepen'. Nergens in de (democratische) wereld is het protest-potentieel in de jaren zeventig zo groot als hier (Zahn, 1989). Belangrijke onderwerpen zijn kernenergie en kernwapens, vrouwenemancipatie (abortus), woningnood (kraken) en buitenlandse politiek (Vietnam en Zuid-Afrika), maar ook gezagsverhoudingen in het algemeen.

Ook de gezondheidszorg maakt deel uit van het 'systeem' en komt aan kritiek bloot te staan. Kern van het betoog is dat het medisch model het hebben van een ziekte tot een individueel biologisch probleem reduceert. Op deze manier worden de maatschappelijke oorzaken van ziekte ontkend en buiten beeld gehouden (Aakster, 1973). Medicalisering plaatst steeds meer terreinen des levens (sociale problemen, normen en waarden) onder een medisch regime. In de 'De medische macht' van Zola (1973) is deze gedachte op overtuigende wijze naar voren gebracht. Radicaler van toon is het werk van Illich dat ook in de tweede helft van de jaren 70 Nederland bereikt. In een bespreking hiervan for-

muleert Achterhuis het zo: „Illich laat zien hoe heel het bestaan onder de heerschappij van de gezondheidszorg wordt gebracht (..) Dit leidt tot een verlammende afhankelijkheid van professionele zorg die zelfverzorging en autonomie kapot maakt. (...) De structurele ziekmakende aspecten van de industrieel-kapitalistische samenleving worden hierdoor versluierd en de strijdbaarheid van mensen om hun omstandigheden te veranderen wordt in de kiem gesmoord" (Achterhuis, 1979). In deze optiek is medicijnengebruik niets anders dan symptoombestrijding. Van de farmaceutische industrie wordt ook voor de toekomst geen heil verwacht. Illich betoogt in 1975 dat de grote ontdekkingen op dat gebied reeds achter ons lagen (Illich, 1978). Met instemming citeert hij een toenmalige directeur van de FDA die zegt dat het geneesmiddelentijdperk sinds 1956 op zijn retour is. Met zijn pessimisme over de magere toekomst voor de farmacotherapie sluit Illich overigens aan bij opvattingen die aan het einde van de jaren 60 en in de jaren 70 veel te horen waren (STG, 1993).

De maatschappijkritiek richt haar pijlen voor een belangrijk deel op de psychiatrie. Geïnspireerd door buitenlandse maatschappijkritische films als 'One flew over the cuckoo's nest' en boeken van Laing, Szasz, Goffman en Foucault ontstaat ook in Nederland heftige kritiek op de gedwongen opname, het medische regime voor verstandelijk gehandicapten en de in psychiatrische ziekenhuizen toegepaste behandeling met elektroshocks, het 'platspuiten' en de isoleercellen. 'Niet de patiënt is ziek, maar de maatschappij' is hierbij een van de belangrijkste uitgangspunten (zie bijv. Foudraine, 1979). Ook de opvatting dat personen in een inrichting niet per se zieker zijn dan personen daarbuiten is wijd verbreid. De militante 'gekkenbeweging' die in de jaren 70 ontstaat, stelt het verslavende karakter van tranquillizers en slaapmidden aan de kaak. De dag van de psychiatrie wordt uitgeroepen tot 'valiumvrije' dag (Hofland et al., 1983). Geen pillen maar praten is het adagium; de oorzaken voor psychische problemen en afwijkend gedrag kunnen niet anders dan sociaal zijn. Voor hetgeen zich in de hersenen afspeelt is in Nederland geen belangstelling. Nederland beleeft in de jaren 70 dan ook de opkomst en bloei van het psychotherapeutisch bedrijf (Brinkgreve et al., 1979). Andersdenkenden wordt het in die tijd moeilijk gemaakt. In Utrecht hebben de farmacoloog De Wied en de biologische psychiater Van Praag veel last van demonstrerende studenten en actievoerders.

Vanaf de jaren 80: van maatschappijverandering naar genenpaspoort

Het tij verloopt echter en in de jaren 80 verstomt de maatschappijkritiek langzaam maar zeker. Met het afscheid van de maakbare samenleving en het einde van de protest-cultuur verschraalt de voedingsbodem voor theorieën over maatschappelijke oorzaken van ziekte. Inmiddels was de burger via inspraak en democratisering wel veel mondiger geworden dan vroeger en zou ook in de spreekkamer blijk geven van zijn nieuw gewonnen assertiviteit.

In de jaren 80 zorgt de snelle ontwikkeling van de moleculaire biologie voor een nieuw elan in de farmaceutische industrie (STG, 1993). Daarnaast genereert de snelle verspreiding van de nieuwe en dodelijke infectieziekte AIDS enorme fondsen om geneesmiddelen en vaccins te ontwikkelen. Zelden is maatschappelijke druk om een medicijn te ontwikkelen zo groot geweest. De strikte normen voor de toelating van

medicijnen werd voor anti-AIDS middelen dan ook versoepeld (Van Everdingen et al., 1999).

In het midden van de jaren 80 zijn de mogelijkheden om met DNA-techniek medicijnen te ontwikkelen of in de toekomst gentherapie toe te passen, bij het grote publiek nog goeddeels onbekend en men is er ook niet onverdeeld positief over. Een onderzoek van het Sociaal en Cultureel Planbureau uit 1985 naar opvattingen over technische vernieuwing laat zien dat DNA-onderzoek veel minder bekend is dan bijvoorbeeld de techniek om een menselijke bevruchting via de reageerbuis te laten plaatsvinden. Over DNA-technologie voor de aanpak van erfelijke kwalen heeft 38% een gunstig oordeel (Knulst & Van Beek, 1988).

In de jaren 80 worden de eerste successen geboekt in de opsporing van ziekten die door een genetisch defect veroorzaakt zijn. Dat zijn vooral ziekten waarbij een enkel gen ontregeld is (taaislijmziekte, ziekte van Huntington). Met de voortgang bij het in kaart brengen van het totale menselijke genoom ontstaat langzamerhand ook steeds meer inzicht in ziekten waarbij meerdere genen betrokken zijn. Er is veel aandacht in de pers voor de wetenschappelijke doorbraken en ook de maatschappelijk consequenties als de toekomstige beschikbaarheid van het genenpaspoort en de ethische afwegingen daarbij krijgen veel aandacht.

Weliswaar krijgen de genetische oorzaken van ziekte nu veel meer gewicht dan de maatschappelijke, maar het is niet zo dat bij 'het publiek' alle ziekten als genetisch bepaald worden gezien. Er wordt namelijk ook veel gesproken over ziekten die een psychische oorzaak hebben en 'tussen de oren' zitten. Het gaat daarbij meestal om ziekten waarvan de oorzaak onduidelijk is en waarvoor nog geen goede therapie bestaat, zoals het chronisch vermoeidheidssyndroom (Spaink, 1992). Opvallend is dan wel weer dat patiënten-verenigingen voor ziekten die dit label opgeplakt krijgen, er vervolgens veel moeite voor doen om erkend te krijgen dat hun ziekte juist niet tussen de oren zit maar wel degelijk een biologische oorzaak heeft.

Een belangrijke factor waardoor de sociale en psychische oorzaken minder gewicht krijgen, is de beschikbaarheid van een werkzaam medicijn. Dit betreft niet alleen de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor psychische aandoeningen (zoals antidepressiva en antipsychotica), maar bijvoorbeeld ook de ontdekking dat maagzweren in veel gevallen worden veroorzaakt door een bacterie (*Helicobacter pylori*), die met geneesmiddelen kan worden bestreden. Hierdoor wordt het dominante beeld van de psychische oorzaak van een somatische aandoening omver geworpen.

De jaren 90: het consumentisme

Naast veranderde opvattingen over het ontstaan van ziekte en de behandeling daarvan, zijn dieperliggende cultuurpatronen omtrent de aanvaardbaarheid van leefstijlen van belang. Met de ontkerkelijking van de jaren 60 verdween de religieuze basis voor een sobere levenswandel en werd het steeds meer aan het individu overgelaten om zijn eigen leefstijl te kiezen. Daarmee was de weg naar ongebreidelde consumptie echter nog niet geëffend omdat in de jaren 70 politiek 'links' een nieuwe seculier geïnspireerde afkeer van luxe invoerde. Pas na het verstommen van het maatschappelijk protest uit de jaren 70 en begin jaren 80 kreeg het consumentisme ruim baan.

Het meest kernachtig is het statement (in modieus Engels in het maandblad *Elle* van oktober 1999) van prof. Klamer, hoogleraar economie van de kunst aan de EUR: „We want it all and we want it now''. De huidige consument wil niet meer voor iets sparen; hij of zij wil *instant-time* consumptie. Het wensenpakket aangaande de eigen woning, vakanties, maar ook relaties lijkt door de aanhoudende welvaart torenhoog te zijn opgeschroefd (Zeegers, 1990; Van Dijk & Potman, 1995). Trefwoord van deze tijd is 'genieten' dat voor velen tot de nieuwe zingeving van het bestaan is verheven (Ter Borg, 1996). De financiële mogelijkheden daartoe lijken bijna onbegrensd nu de werkloosheid lager is dan ooit en in de meeste huishoudens twee inkomens worden verdiend. Het *consumentenvertrouwen*, zoals gemeten door het CBS, bereikt in de tweede helft van de jaren 90 ongekende hoogten.

Het gebruik van geneesmiddelen staat niet los van de consumptie van andere goederen en de houdingen die er over consumeren in het algemeen in de bevolking bestaan. De directeur van een ziektekostenverzekeringsmaatschappij ziet de toename in gebruik van geneesmiddelen dan ook als een bijverschijnsel van het consumentisme: „Het geneesmiddel is als het ware gepopulariseerd. Waar vroeger een terughoudend gebruik aan de orde was, daar is het nu volkomen normaal dat men bij het geringste ongerief een greep in de pillendoos doet. Het is onderdeel van onze lifestyle geworden. Deze culturele omslag valt niemand te verwijten: het is een fenomeen dat zich in het hele Westen voordoet. Het verschijnsel grijpt in Nederland overigens sterker om zich heen dan in de ons omringende landen, omdat er vanwege de traditioneel lage consumptie sprake is van een inhaaleffect. In dat laatste schuilt een van de hoofdoorzaken van de problematiek [van de kostenstijging]''(in 'Raadzaam' van de Ziekenfondsraad, april 1999).

De toenemende mogelijkheden tot preventie door middel van geneesmiddelen in plaats van gedragsverandering versterkt dit proces verder. De introductie van de cholesterolverlagende statines reduceert het belang van dieet en lichaamsbeweging. Het gebruik van ranitidine maakt het overbodig om een hectische levensstijl te veranderen ('Zo wordt uw maagzuur geremd in plaats van uw levensstijl' zegt de folder). De beschikbaarheid van een 'stoppen met roken pil' (bupropion; zie ook *hoofdstuk 9 in deel A*) zal de bereidheid verminderen om het roken zonder pillen op te geven.

De ambivalente Nederlander

Het is echter niet zo dat de Nederlander van nu zich kritiekloos aan medicalisering onderwerpt. Zo is hormoonsubstitutie-therapie in Nederland (in vergelijking met de Verenigde Staten) notoir laag, wordt foliumzuur ter voorkoming van neuraalbuisdefecten niet massaal gebruikt en wordt steeds vaker afgezien van vruchtwaterpuncties door vrouwen met een zwangerschap boven 35 jaar (met name hoogopgeleide vrouwen).

Een recent opinie-onderzoek naar de attitude ten aanzien van geneesmiddelen onder de bevolking leert dat verreweg de meeste Nederlanders zich kunnen vinden in de uitspraak dat zij een geneesmiddel alleen gebruiken als dat absoluut noodzakelijk is (45% 'mee eens' en 45% 'helemaal mee eens'; Foekema et al., 1998). In het onderschrijven van die stelling (die overigens op een enigszins suggestieve manier aan de respondent werd voorgelegd), klinkt het traditionele Nederlandse ethos nog sterk door. Het is echter de vraag of het hier geen 'sociaal wenselijk antwoord' betreft. Hetzelfde onderzoek laat

zien dat in Nederland de weerstand tegen reguliere medicijnen niet groot is. Van de respondenten onderschrijft 82% de stelling: 'ondanks het feit dat synthetische geneesmiddelen bijwerkingen hebben, is het goed dat deze geneesmiddelen er zijn' (61% 'mee eens' en 21% 'helemaal mee eens'). Wel spreekt bijna een kwart van de respondenten een voorkeur uit voor homeopathische middelen boven reguliere medicijnen (16% 'mee eens' en 7% 'helemaal mee eens').

Daarnaast is het ook niet zo dat de gemiddelde burger alles voor zijn of haar (toekomstige) gezondheid over heeft, vooral niet als dat betekent dat in het heden offers of disciplinering nodig zijn voor het verminderen van risico's die men eventueel in de toekomst loopt. De hardnekkigheid waarmee het relatief hoge percentage rokers zich in Nederland handhaaft, is daarvan wel het beste voorbeeld (waarbij soms de 'schuld' van de opgelopen gezondheidsschade bij de tabaksindustrie wordt gelegd). Verder zijn in Nederland voedingsmiddelen met een veronderstelde 'gezondheidsbevorderende' werking geen overweldigend succes.

Een interessante test-case voor de consumptiegeneigdheid van de Nederlander is daarom de 'vitamine-hype' die er mogelijkerwijs zit aan te komen. Zal de Nederlander in navolging van de Amerikaan werkelijk bereid zijn om dagelijks een omvangrijke portie dure vitamines te slikken? Sommige fabrikanten gaan hier vanuit en investeren fors in reclamemateriaal (ook voor artsen) over voedingssupplementen. Op de markt van zelfzorgmiddelen vormen zij overigens wel het segment met de sterkste groei. De omzet van vitamines en mineralen steeg met 9,5% ten opzichte van 1998, terwijl voor de gehele markt een groei van 6,5% werd vastgesteld (Persbericht Neprofarm van augustus 2000).

9.1.4 Nederland in Europa

Hoewel opvattingen over ziekte veranderd zijn en consumentisme kenmerkend is voor onze huidige leefstijl, wordt dus in het openbaar niettemin een sober en terughoudend ethos rond medicijnengebruik beleden. Het is plausibel dat jeugdervaringen in dat ethos een rol spelen. Velen zijn opgevoed met de gedachte dat men niet voor elk wissewasje naar de dokter diende te gaan en dat 'lijden' en 'pijn' wellicht ergens goed voor waren. Bij pijn houden we ons flink en medicijnen 'behoorden' bitter te smaken. Het ongemak van de inname stond als het ware garant voor de gunstige werking van het middel. Het bittere medicijn behoort echter tot het verleden en tegenwoordig wordt geen kind meer opgevoed met levertraan.

Een belangrijk verschil tussen Noord- en Zuid-Europa is dat in zuidelijke culturen pijn veel expressiever wordt beleefd en de drempel om geneesmiddelen te gebruiken veel lager is dan bij ons. Het gemak waarmee bijvoorbeeld in Frankrijk geneesmiddelen worden gebruikt is vaak onbegrijpelijk in Nederlandse ogen. Naast soberheid hechten wij aan verstandig gebruik. Bij ons en in andere Noordelijke landen staat het verstandig gebruik van geneesmiddelen hoog in het vaandel van zowel de overheid, voorschrijvers en gebruikers. Voor de overheid en de voorschrijvers betekent het beroep op de ratio dat er gewerkt dient te worden volgens wetenschappelijk onderbouwde protocollen. Gebruikers missen veelal de hiervoor noodzakelijke kennis. 'Verstandig' lijkt door gebruikers

vooral te worden opgevat als terughoudend gebruik en gebruik in lage doseringen.

In de Sociale en Culturele Verkenningen 1999 werd erop gewezen dat de culturele scheiding tussen Noord- en Zuid-Europa is toe te schrijven aan de invloed van het protestantisme dat in de zuidelijke landen nergens vaste voet aan de grond heeft gekregen (SCP, 1999; zie ook Hofstede, 1991). Het protestantisme bracht een ethiek van soberheid, maar ook rationalisering en verwetenschappelijking. In Nederland is zoiets als 'evidence-based medicine' (in ieder geval op papier) al ver doorgevoerd. In de Zuidelijke landen is dat veel minder het geval, waarbij ook de taalbarriëre een grote rol speelt.

Natuurlijk zijn er voor het geneesmiddelengebruik nog andere tegenstellingen dan die tussen Noord en Zuid. Zo onderscheidt Midden-Europa zich door een hoge consumptie van homeopathische middelen. In een internationaal vergelijkende studie naar de rol van de huisarts in Europa kwam naar voren dat bijvoorbeeld 52% van de Duitse huisartsen homeopathische behandelingen toepast (Boerma & Fleming, 1998). Ook in Oostenrijk en Tsjechië heeft de homeopathie onder huisartsen veel aanhang. Zowel in de Scandinavische landen als in de Zuid-Europese landen Italië, Spanje, Griekenland en Portugal past minder dan 5% van de huisartsen homeopathie toe. Nederland en Frankrijk nemen wat dit betreft met respectievelijk 17 en 16% een tussenpositie in.

Er lijkt zich in de jaren 90 een tendens voor te doen waarbij de culturele verschillen in Europa kleiner worden. Met de aanhoudende welvaart en bijbehorend consumentisme worden in de noordelijke landen elementen van een zuidelijke levensstijl overgenomen, terwijl de noordelijke cultuur ook in het zuiden langzamerhand doordringt (zie voor de veranderingen in Frankrijk: Chavannes, 2000). Daarnaast heeft de Verenigde Staten een sterke culturele invloed op alle Europese landen. Een directe weerslag van deze culturele convergentie op het geneesmiddelen-gebruik is natuurlijk nooit te bewijzen, maar niettemin is het opvallend dat in de eerste helft van de jaren 90 (1990-1996) de uitgaven voor geneesmiddelen per hoofd van de bevolking vooral toenamen in Noordelijke landen: Zweden (54%), Noorwegen (51%) Denemarken (48%) en Finland (46%). Van de zuidelijke landen zag alleen Portugal een sterke groei in de uitgaven (57%). In Italië bleven de uitgaven per capita tussen 1990 en 1996 constant. Het OESO-rapport, waaruit deze gegevens afkomstig zijn, meldt ook een sterke groei in Griekenland, waarbij echter twijfels bestaan over de kwaliteit van de Griekse data, temeer daar in de periode 1980-1990 voor dat land nauwelijks een groei van de kosten gerapporteerd wordt. In landen als Frankrijk en Zwitserland, waar het geneesmiddelen-gebruik al in de jaren 70 hoog was, stegen de uitgaven tussen 1990 en 1996 slechts met 12%. Voor toename van de uitgaven in Nederland tussen 1990 en 1996 rapporteert de OESO een stijging van 29% per capita, nogal bescheiden in vergelijking met de Scandinavische landen (Jacobzone, 2000).

Een andere factor die mogelijk bijdraagt aan de verklaring van het relatief lage geneesmiddelengebruik in Nederland is dat het in Nederland relatief moeilijk is om een medicijn op recept te verkrijgen. Huisartsen hebben een vaste patiëntenpopulatie en zomaar voor een recept naar een andere arts gaan is niet gemakkelijk. In landen zonder vaste huisarts als Frankrijk en België voelen artsen zich vaak onder druk staan om medicijnen voor te schrijven en wordt gemakkelijker toegegeven (Eysenbach, 1998). De patiënt kan immers gemakkelijk van arts wisselen.

9.1.5 Nieuwe medicijnen met een hype

Veel nieuwe medicijnen komen vanuit het perspectief van de bevolking vrij geruisloos op de markt. Vaak worden ze alleen door patiënten met de aandoening in kwestie opgemerkt. Wanneer deze medicijnen werkzaam en veilig zijn en een verbetering betekenen ten opzichte van de oude middelen, zullen ze veel worden gebruikt. Het volume (en de kosten) van de geneesmiddelen nemen toe, maar de beeldvorming over medicijnengebruik zal er niet spectaculair door worden beïnvloed. De hypothese in dit hoofdstuk is dat medicijnen met een 'hype' wel invloed hebben op de algemene slikgeneigdheid (zowel positief als negatief). Voorbeelden van medicijnen met een hype zijn het antidepressivum fluoxetine (Prozac®), sildenafil (Viagra®) voor erectiestoornissen en methylfenidaat (Ritalin®) voor de behandeling van ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). *Tekstblok 9.1* gaat in op de kenmerken van medicijnen met een hype.

De wijze waarop geruchtmakende nieuwe medicijnen een plek op de markt veroveren, lijkt in een aantal opzichten op de wijze waarop innovaties of vernieuwingen zich in het algemeen in de samenleving verspreiden. In 'Communication of Innovations' hebben Rogers en Shoemaker (1971) dat proces beschreven. Een belangrijke rol is weggelegd voor de media en opinie-leiders en Rogers onderscheidt verschillende categorieën gebruikers, naar gelang ze in een vroeg dan wel een laat stadium van de innovatie gebruik maken.

Tekstblok 9.1 : Kenmerken van medicijnen met een hype.

- *Veel potentiële gebruikers*

Een hype ontstaat alleen maar als het om een middel gaat voor een probleem waar (veel) 'gewone' mensen echt mee worstelen. Dat hoeft geen puur medisch probleem te zijn. Juist het oplossen van problemen die zowel een medische als een sociale component hebben, staat hoog op het verlanglijstje van de burger. Depressie is zo'n probleem, maar verlegenheid, overgewicht, impotentie of kaalhoofdigheid is dat ook.

- *Aandacht in de media*

Zonder bekendheid gebeurt er niets. Omdat de consument niet rechtstreeks met advertenties voor geneesmiddelen benaderd mag worden, is aandacht in de massamedia essentieel. Daarin moet benadrukt worden dat het middel nieuw, werkzaam en veilig is en een echte doorbraak biedt ten opzichte van de oude middelen. De media-aandacht verhoogt de bekendheid en de verkoop van het medicijn.

- *Goed voorbeeld doet (goed) volgen*

Vertrouwen in een (nieuw) medicijn is belangrijk. Het helpt daarom als een middel gebruikt wordt door mensen die we kennen uit de media, of waarmee we ons kunnen identificeren. Televisie- en kranteninterviews, alsmede columns in dag- en weekbladen zijn hiervoor geschikt.

- *Gebruik stimuleert gebruik*

Wanneer een middel eenmaal veel wordt gebruikt, wordt de drempel lager voor de niet-gebruikers onder de patiënten om het ook te gebruiken; zie de paradox van Van der Geest (1990).

- *Remedie leidt naar de oorzaak*

De beschikbaarheid van het middel zorgt voor herdefinitie van zowel oorzaak als aard van de klachten. Een biologische remedie zorgt ervoor dat de oorzaken ook vooral als biologische oorzaken worden gezien en hulpzoekgedrag wordt vergemakkelijkt. De beschikbaarheid van medicijnen voor psychische problemen verandert de definitie van die problemen.

- *Tegen de hype kan de kritiek (van professionals) niet op*

Wanneer een middel eenmaal een hype of rage is geworden, hebben de kritische medicatie-adviezen van collega's, de melding van bijwerkingen of de negatieve berichten in de pers weinig effect. Dat adviezen van professionals weinig effect hebben bleek bijvoorbeeld ook bij het montignac-dieet: nadrukkelijk afgeraden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Van der Pant et al., 1999), niettemin massaal gevolgd.

Blijft de vraag in hoeverre geneesmiddelen met een hype werkelijk bijdragen aan toename van de consumptiegeneigdheid ten aanzien van geneesmiddelen in het algemeen. Wellicht dragen zij vooral bij aan de beeldvorming over geneesmiddelen, waarbij even zo zeer de opvatting dat er te veel geneesmiddelen worden gebruikt, als de opvatting dat er een aantal mooie mogelijkheden bestaan om de problemen in het leven te lijf te gaan, kan worden versterkt.

In *tekstblok 9.2. en 9.3* worden twee voorbeelden gegeven van nieuwe geneesmiddelen, die een belangrijke invloed hebben (gehad) op de beeldvorming bij het publiek. De beide voorbeelden illustreren ook dat de verhouding tussen de betrokken partijen bij

Tekstblok 9.2: De medicijnenhype van de jaren 90: fluoxetine (Prozac).

Hoewel Prozac, één van de eerste SSRI's (zie *hoofdstuk 7 van deel A*) in België al in 1986 als geneesmiddel werd toegelaten, begint de hype in de Verenigde Staten. Na toelating in 1988 had het middel in twee jaar de status verworven van het meest door psychiaters voorgeschreven geneesmiddel (Shorter, 1998). Met coverstories in zowel Newsweek als Time werd Prozac ook het medicijn met de meeste aandacht in de media tot dan toe (Wolffers, 1995). Filmsterren en andere bekende gebruikers kregen uitgebreid de gelegenheid om in columns en op TV uit te leggen waarom zij Prozac slikten en hoe hun leven daardoor veranderd was (zie bijvoorbeeld Brunt, 1994). Een belangrijke stimulans voor de toegenomen omzet van Prozac en de aandacht in de media waren de columns en later het boek van de Amerikaanse psychiater Kramer (1993). Hij zag Prozac niet alleen als een geneesmiddel voor de behandeling van klinische depressie maar ook als een medicijn om verlegenheid te overwinnen en een prettige persoonlijkheid te worden. Kramer zag met Prozac het tijdperk van de 'cosmetische psychofarmacologie' aanbreken. Ook bij het uitbrengen van de Nederlandse vertaling van het boek werd Prozac in een advertentie van de uitgever aangeprezen als een geneesmiddel om je persoonlijkheid te verbeteren.

Een vergelijkbare maar nog massalere vloed aan verzoeken om hulp kreeg biologisch psychiater Kahn te verwerken, toen hij in het begin van de jaren 90 op televisie verkondigde dat 80 tot 90% van de ongecompliceerde depressies met de juiste behandeling gegarandeerd zijn te genezen en dat patiënten die garantie van hun psychiater ook kunnen eisen (Witteman en Van Friesland, 1995). Behandelen is voor Kahn vooral medicijnen voorschrijven, soms psychotherapie en voor de moeilijkere gevallen elektroshocks.

Het succes van Prozac was ongekend. In 1994 was Prozac het op één na meest verkochte medicijn ter wereld (Shorter, 1998). Voor de makers van Prozac was de populariteit geen onverdeeld genoegen. In advertenties probeerde de producent het ongewenste imago van een 'lifestyle drug' tegen te gaan en wees men erop dat Prozac was ontwikkeld voor de behandeling van serieuze klachten. Volgens Wolffers was de advertentie-campagne toch vooral weer bedoeld om reclame te maken en niet om iets recht te zetten (Wolffers, 1995)

Het enthousiasme voor Prozac werd overigens niet gedeeld door de collega's die in de vakpers adviezen over medicatie geven. In 1992 gaf het Geneesmiddelen-bulletin aan de klassieke antidepressiva de voorkeur boven Prozac (Geneesmiddelenbulletin, 1992), een advies dat in 1995 herhaald werd toen de nieuwere SSRI's op de markt waren (Geneesmiddelenbulletin, 1995). De NHG-standaard van 1994 doet hetzelfde. Alleen de CBO-richtlijn uit 1994 is positiever over SSRI's en geeft daaraan de voorkeur. Verder is opvallend dat het verhaal van ervaringsdeskundige Brunt door psychiater Van den Hoofdakker voor vakgenoten in de Trimboslezing met veel sarcasme onderuit wordt gehaald (Van den Hoofdakker, 1995). In de tweede helft van de jaren 90 werd het professionele oordeel over SSRI's echter in positieve zin bijgesteld (zie *hoofdstuk 7 en 8 in deel A*).

Een deel van het succes van de SSRI's is toe te schrijven aan het uitbreiden van de indicaties waarvoor deze middelen worden voorgeschreven (Egberts et al, 1998). Wolffers verklaart het succes van Prozac met de veronderstelling dat huisartsen geen zin meer hadden om tranquillizers voor te schrijven (Wolffers, 1995). Ze waren er op uitgekeken. Tranquillizers hadden ook geen positief imago meer: je was een *loser* als je huisarts je valium had voorgeschreven, terwijl je met Prozac in de jaren 90 goed voor de dag kon komen. Opmerkelijk, omdat juist de benzodiazepinen als valium rond 1960 op dezelfde wijze met open armen werden ontvangen als Prozac in de jaren 90. In '*Een geschiedenis van de Pyschiatrie: van gesticht tot Prozac'* beschrijft Shorter (1998) dat proces in detail.

Tekstblok 9.3: De Rutgers Stichting en sildenafil (Viagra).

In de hulpverlening bij impotentie speelt de Rutgers Stichting al 30 jaar een belangrijke rol. De consultatiebureaus van deze stichting waren aanvankelijk een onderdeel van de NVSH, maar werden vanaf 1969 ondergebracht in een zelfstandige stichting. De hulpverlening was emancipatorisch van aard en gericht op het doorbreken van de traditionele man-vrouw verhoudingen (Drenth et al., 1979). Kortdurende psychologische therapieën werden een belangrijk specialisme, vooral ook omdat de Riaggs er weinig voor voelden om seksuologie op te nemen in hun hulpverleningspakket. Met het psychologische behandelaanbod bood de Rutgers Stichting een tegenwicht tegen de somatische behandeling van de urologen. De geldende opvatting was dat de overgrote meerderheid van de erectie-stoornissen psychogeen bepaald is, zelfs als er een ziekte aangetoond kon worden als suikerziekte waarvan bekend is dat impotentie het gevolg kan zijn (Drenth et al., 1979).

In november 1994 kondigde de overheid een drastische bezuiniging aan op de subsidie aan de Rutgers Stichting. De achterliggende gedachte was dat in deze tijd seksuele voorlichting niet langer tot de overheidstaken behoorde. De bezuinigingen dwongen de stichting om een commerciële koers te gaan varen. Dat werd voortvarend aangepakt met een nieuwe directeur afkomstig uit het bedrijfsleven, een business plan, een marktonderzoek en nieuwe commerciële diensten op seksueel gebied. Bij die nieuwe koers paste ook sponsoring door het bedrijfsleven. Met de hulp van de fabrikant als sponsor kon een aparte telefonische hulplijn in het leven worden geroepen voor erectiestoornissen en bijpassend foldermateriaal worden gedrukt. De mogelijkheid om een erectiestoornis met Viagra te behandelen figureert prominent in de folder en veel van de bellers met de hulplijn vragen om informatie over de behandeling met dit middel. Ook op de website van de Rutgers Stichting prijkt reclame voor het middel. De fabrikant heeft zich met sponsoring dan ook toegang verschaft tot een cruciale plaats tussen vraag en aanbod in het medicijnen-gebruik. Deze ontwikkeling laat zien dat een stichting die voortgekomen is uit de maatschappij-kritische periode, gedwongen door bezuinigingen, het beschikbaar komen van een werkzaam geneesmiddel en een veranderde houding ten opzichte van de industrie, nu opvattingen verkondigt die sterk afwijken van de vroeger voorgestane idealen. In die zin weerspiegelt de geschiedenis van de Rutgers Stichting de hierboven beschreven veranderingen, zoals die zich in de afgelopen decennia hebben voltrokken.

geneesmiddelengebruik (met name overheid, burgers, voorschrijvers en industrie), is veranderd. Het voorbeeld over fluoxetine (Prozac) laat zien hoe sterk de druk van consumenten is om een bepaald medicijn voorgeschreven te krijgen, ook als advies-organen juist tot terughoudendheid bij het voorschrijven manen. Het voorbeeld over de Rutgers Stichting laat zien dat de producent van een geneesmiddel op een cruciale plek tussen vraag en aanbod toegang heeft verkregen. Beide voorbeelden illustreren tevens de omslag in het denken over oorzaak en remedie van de aandoening in kwestie, die van sociaal naar biologisch verschuift.

9.1.6 Beschouwing

In veel opzichten lijkt het licht voor medicijnengebruik op groen te staan. De beschikbaarheid van werkzame medicijnen en de successen van de moleculaire biologie hebben het denken over de oorzaak en behandeling van veel ziekten veranderd. De biologische oorzaken en remedies voeren de boventoon, ook bij problemen waarvan wordt aangenomen dat psychische en sociale factoren een rol spelen. De geneesmiddelenindustrie krijgt in de media ruim baan om nieuwe medicijnen als echte doorbraken te afficheren en wanneer daarbij een hype ontstaat, leggen de kritische noten weinig gewicht in de schaal. Grootschalige problemen met medicijnen zoals het softenon-drama (1960) en de

gevolgen van het gebruik van het DES-hormoon (1947-1975) die in de jaren tachtig aan het licht kwamen, lijken een relict uit het verleden te zijn. De sponsoring van de (patiënten)voorlichting door de industrie kan een volgende factor van belang worden in het medicijnengebruik.

Het zou echter lichtvaardig zijn om te concluderen dat de consument op onkritische wijze alles zal slikken wat op de markt is. Hij of zij is mondig, belijdt een voorzichtige houding wanneer daarnaar gevraagd wordt en neemt niet alles over wat van overzee aangewaaid komt.

De toekomstscenario's van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg

Op dit punt aangeland, is het interessant om nog eens terug te blikken op de vier scenario's over de toekomst van het geneesmiddel uit het begin van de jaren 90 (STG, 1993). Welk daarvan heeft nu de meeste realiteitswaarde, zo'n kleine 10 jaar na de formulering van deze toekomstbeelden? De scenario's '*Soberheid in weelde'* en '*Risico van vermijding'* lijken niet echt bij het huidige tijdsbeeld te passen. Niets wijst erop dat de bevolking in grote getale het consumentisme vaarwel heeft gezegd, of dat geneesmiddelen door velen als vergif worden gezien. Opmerkelijk is dat de overheid wel inzet op soberheid en rationaliteit om de groei van het geneesmiddelengebruik af te remmen. Het is echter de vraag of deze uitgangspunten bij de burger gehoor zullen vinden. Waarom zou de burger in deze tijd van overvloed wel soberheid betrachten als het om medicijnen gaat? De groei in het gebruik van 'hype' medicijnen leert dat het in opinie-onderzoek beleden soberheidprincipe gemakkelijk verlaten wordt als het zo uitkomt. En hoe zit dat met rationaliteit? Weliswaar leven we in een tijd waarin de wetenschap hoog genoteerd staat, maar dat wil nog geenszins zeggen dat wetenschappelijk en vooral rationeel denken een belangrijke rol speelt in het dagelijks leven van de gewone burger. Juist in het denken over de eigen gezondheid lijkt er ook altijd behoefte te bestaan aan remedies die het meer van de magie (denk bijvoorbeeld aan de sterk magische werking van 'natuurlijk genezen') dan van het wetenschappelijk bewijs moeten hebben. De consument is immers, in tegenstelling tot overheid en voorschrijver, naast een rationele ook een 'lijdende' mens die van een concrete klacht of ongemak verlost wil worden.

Het scenario '*Vrije markt aan het werk'* is evenmin van toepassing op de huidige situatie. In ieder geval wanneer we ons tot Nederland beperken. De jaren negentig stonden politiek gezien in het teken van liberalisering (winkelsluitingstijden, omroep) en privatisering (post, telecommunicatie, openbaar vervoer, nutsbedrijven) De verkoop en vergoeding van geneesmiddelen vormen daarop echter een uitzondering. Hier laten de jaren 90 een constante stroom regelgeving zien, die voorlopig nog niet opgedroogd is (Riteco, 1999; Commissie de Vries, 1999). Effect hiervan is dat de vergoeding van nieuwe middelen soms lang op zich laat wachten (de zogenoemde wachtkamermiddelen ; zie ook *hoofdstuk 1 van deel B*) en de aanspraken van de burger op vergoeding sowieso kleiner zijn geworden door de uitsluiting van homeopathische en andere zelfzorgmedicatie. Internationaal gezien is de vrije markt wel hard aan het werk. De markt heeft grote invloed op de introductie van nieuwe geneesmiddelen omdat de industrie veel meer dan de academische wereld voor het innovatieve onderzoek verantwoordelijk is. Verder

heeft de centrale Europese procedure tot gevolg gehad dat nieuwe geneesmiddelen gemakkelijker op de markt komen dan wanneer in elk land van de Europese Unie aparte toelating noodzakelijk is (zie ook *hoofdstuk 1 van deel B*).

Het lijkt erop dat *'Technologie aan bod'* nog het beste het bij ons heersende culturele klimaat weergeeft. Niet vanwege spectaculaire doorbraken bij ziekten als kanker, zoals voorzien in de STG-studie, maar meer vanwege doorbraken bij ziekten (of ongemakken) als depressie, hoofdpijn of impotentie die grote delen van de bevolking aangaan en die naast een medische component ook een sociale of psychische component kennen. De successen van deze geneesmiddelen hebben het geloof in een 'technologische fix' versterkt. Wanneer deze trend doorzet en we de introductie meemaken van een werkzame en veilige afslankpil, haargroeimiddel of stressbestrijder dan moet in principe met een sterk verhoogde geneesmiddelenconsumptie rekening worden gehouden. Of de mondige, maar ambivalente Nederlander ook echt voor deze pillen zal vallen is nochtans de vraag. Veel zal afhangen van het vergoedingsregime. Een 'stoppen met roken' kuur met bupropion kost *f*375,- en bij de negatieve beslissing over de vergoeding zoals die nu is genomen, is het afwachten of de Nederlander dat er zelf voor over heeft (zie ook *hoofdstuk 9 in deel A*).

De conclusie is dat er sprake lijkt van een toegenomen consumptiegeneigdheid in de bevolking ten aanzien van geneesmiddelen. Bovengenoemde maatschappelijke en technologische veranderingen die zich in de afgelopen decennia hebben voorgedaan, ondersteunen deze veronderstelling.

9.2 Nieuwe geneesmiddelen en de voorschrijfgeneigdheid van de medische professie

R. Vos

9.2.1 Inleiding

Dit gedeelte van het hoofdstuk gaat over de voorschrijfgeneigdheid van artsen en andere hulpverleners in de gezondheidszorg. In het vorige deel is de consumptiegeneigdheid in de bevolking en daarmee de sociaal-culturele context van het gebruik van geneesmiddelen al uitgebreid aan bod gekomen. Deze sociaal-culturele context oefent eveneens, zo zal nog blijken, een belangrijke invloed uit op de acceptatie en het voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen door hulpverleners.

De boodschap van dit deel is dat het krachtenveld van de ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen fundamenteel van karakter verandert. Nieuwe spelers zoals biotechnologische bedrijven en patiëntenorganisaties betreden het veld, waarbij er consortia tussen bedrijven, onderzoekers en patiëntenorganisaties ontstaan. Tegen deze achtergrond worden culturele beelden van ziekte en gezondheid en van geneesmiddelen in toenemende mate van belang. Deze thematiek wordt in de volgende drie paragrafen uitgewerkt. Ten eerste wordt het proces van adoptie van nieuwe geneesmiddelen besproken. Ten tweede wordt het toenemend belang van medicalisering en preventie besproken, waarbij eveneens de implicaties voor de betekenis van geneesmiddelen aan bod

komen. In de derde plaats komt de teloorgang van de professionele autonomie van artsen ter sprake. Statistische en empirische onderbouwing van therapieën en diagnostische ingrepen en de uniformering van het medisch handelen worden steeds invloedrijker en stellen andere partijen in staat het handelen van artsen te toetsen en te beïnvloeden.

9.2.2 De adoptie van nieuwe geneesmiddelen

De acceptatie van nieuwe geneesmiddelen door artsen wordt wel het 'adoptieproces' van nieuwe geneesmiddelen genoemd. Er zijn artsen die relatief snel een nieuw geneesmiddel voorschrijven ('early adopters') en artsen die relatief traag zijn ('late adopters'; Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999). Artsen die snel nieuwe geneesmiddelen voorschrijven zijn gewoonlijk frequente voorschrijvers van geneesmiddelen, gaan vaker naar medische bijeenkomsten en congressen, hebben grote(re) praktijken, werken vaak in groepsverband en hebben een uitgebreider netwerk van contacten, waardoor zij door collegiale stimulering en ander sociale factoren eerder kennismaken met nieuwe geneesmiddelen, daarvoor eerder belangstelling krijgen en eerder tot een (positieve) beoordeling van nieuwe geneesmiddelen komen. De 'trage' voorschrijvers zijn daarentegen vaker vrouwelijke artsen, voeren minder vaak diagnostische testen bij patiënten uit, hebben kleinere praktijken en hebben een meer gereserveerde houding ten opzichte van de behandeling met geneesmiddelen (Steffenson et al., 1999).

Dit verschil tussen 'innovatieve' en 'conservatieve' artsen is bekend sinds de befaamde en klassieke studie uit 1966 van de medisch-sociologen Coleman, Katz en Menzel (Coleman et al., 1966). In deze studie vatten de auteurs de introductie en de verdere verspreiding van een nieuw geneesmiddel op als een S-vormige diffusie waarbij verschillende categorieën van (vroege en trage) voorschrijvers in de verschillende fasen bepalen hoe snel en in welke mate een nieuw geneesmiddel succesvol is in de medische praktijk. Sindsdien is er veel aandacht geweest voor kenmerken van artsen en sociale factoren gerelateerd aan artsen (relatie met industrie, gebruik van onafhankelijke of commerciële informatiebronnen, etc.). *Tekstblok 9.4* gaat in op een andere beïnvloedende factor, namelijk de invloed van specialisten op het voorschrijfgedrag van huisartsen.

Contacten tussen beroepsbeoefenaren en eigen ervaring blijken belangrijke factoren

Tekstblok 9.4: Invloed van specialisten op het voorschrijven door huisartsen.

Bekend is dat specialisten eerder nieuwe geneesmiddelen voorschrijven dan huisartsen en zo ook het voorschrijven van geneesmiddelen door huisartsen beïnvloeden. Deze 'olievlekwerking', zoals Haaijer-Ruskamp en Denig dat noemen, kan door verschillende factoren bevorderd worden. Soms door overnemen van het voorschrijfgedrag van de specialist door de huisarts: ,,Je ziet dan steeds meer patiënten in je praktijk die door de specialist op de nieuwe ACE-remmer zijn gezet. En dat gaat allemaal fantastisch. Nou, dan ga je op een gegeven moment dat zelf ook maar eens proberen". Maar ook kan de vrees van de huisarts om zijn patiënten aan de specialist te verliezen een rol spelen: ,,Ik was eerst wat voorzichtig met het voorschrijven van dat nieuwe middel, die omeprazol. Maar dan zie ik dat wanneer ik patiënten met recidiverende maagklachten naar de specialist verwijs, hij ook niet meer doet dan die omeprazol voor te schrijven. Nou, daarvoor hoef ik die patiënten niet te verwijzen. Dan kan ik het beter zelf voorschrijven" (Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999).

te zijn voor het al of niet voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. De laatste jaren ziet men dat overheid en verzekeraars maatregelen nemen om te komen tot doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen. Eveneens trachten zij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen vanwege kostenoverwegingen af te remmen. Daarbij wordt getracht artsen op verschillende manieren te beïnvloeden: farmacotherapeutisch overleg, formularia, monitoring, richtlijnen en standaarden, en andere maatregelen. De vraag is echter in hoeverre deze pogingen om artsen te beïnvloeden adequaat zijn. Zij zijn immers gebaseerd op de gedachte dat de acceptatie van nieuwe geneesmiddelen vooral door sociale factoren gerelateerd aan artsen bepaald worden. Deze gedachte wordt bekritiseerd door de Deense onderzoekers Steffenson, Sörensen en Olesen. Uit hun analyse van de introductie van de nieuwe geneesmiddelen sumatriptan (migraine), finasteride (prostaathyperplasie), tramadol (pijnstiller), clarithromycine (antibioticum) en azithromycine (antibioticum) blijkt dat artsen die bijvoorbeeld sumatriptan 'snel' voorschrijven, andere nieuwe geneesmiddelen zoals finasteride 'laat' voorschrijven, en omgekeerd. Er bestaat klaarblijkelijk niet zoiets als een 'vroege' of 'late' voorschrijver, al is het wel zo dat de laatste categorie duidelijker is. Eigenlijk was dit indertijd ook al de conclusie van de sociologen Coleman, Katz en Menzel. In hun klassieke studie bleek al dat slechts 32% van de vroege voorschrijvers van een bepaald middel andere nieuwe geneesmiddelen ook sneller voorschreven. De Deense onderzoekers concluderen dat er te veel aandacht is geweest voor artskenmerken, en dat de helling en de vorm van de diffusiecurve zowel van arts- als van geneesmiddelkenmerken afhangen. Als een voorbeeld hiervan noemen de auteurs de introductie van sumatriptan, het eerste van een nieuwe klasse van dure, maar zeer werkzame antimigrainemiddelen, die in 1992 op de markt werd geïntroduceerd. Binnen een half jaar werd het middel in bijna 80% van de Deense huisartspraktijken voorgeschreven (Steffenson et al., 1999). Ook in Nederland kreeg de introductie van sumatriptan grote aandacht in de massamedia en in op het grote publiek gerichte magazines en tijdschriften. Er verscheen een reeks van publicaties over migraine en nieuwe ontwikkelingen in de migrainebehandeling. Hoewel uiteindelijk bleek dat het om zeer werkzame geneesmiddelen ging, stelden medici zich in het begin van de jaren 90 voorzichtig op ten aanzien van het voorschrijven van deze nieuwe middelen. Het voorbeeld van sumatriptan toont dat er bij de introductie en acceptatie van nieuwe geneesmiddelen andere en waarschijnlijk belangrijkere factoren een rol spelen dan alleen geneesmiddelgerelateerde kenmerken.

Haaijer-Ruskamp en Denig (1999) onderscheiden vier clusters van 'contextuele' factoren, te weten populatiekenmerken (het macro-niveau), praktijkkenmerken (het mesoniveau), en respectievelijk patiënt en arts gerelateerde kenmerken (micro-niveau); zie *tabel 9.1*.

In de jaren 80 en 90 is er veel aandacht geweest voor factoren op het meso- en het microniveau. Hoewel er veel vooruitgang is geboekt voor wat betreft het inzicht in het scala van mogelijke factoren, kan slechts ten dele een verklaring worden gevonden voor de geconstateerde verschillen in voorschrijven onder artsen. Ditzelfde fenomeen ziet men ook bij de studies naar het diffusieproces van nieuwe geneesmiddelen. Hoogstwaarschijnlijk heeft men het belang van cultuur- en systeemeffecten onderschat. In een recent onderzoek naar het voorschrijven van geneesmiddelen bij ongecompliceerde urineweginfecties door artsen in drie Europese landen (Nederland, Noorwegen en Zweden) ble-

Tabel 9.1: Contextuele factoren die voorschrijven beïnvloeden (Bron: vrij naar Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999).

Niveau	Factoren
Macro	Cultureel bepaalde opvattingen, regelgeving, financiering, beschikbaarheid van geneesmiddelen, rol van belangrijke spelers (overheid, industrie, verzekeraars, beroepsgroepen, patiëntengroepen)
Meso	Huisartspraktijken en zorginstellingen (locatie als stad en platteland, organisatie), verdeling van patiëntengroepen (chronisch zieken, ouderen)
Micro	Kenmerken patiënt (wens van patiënt, leeftijd, geslacht, sociale klasse), kenmerken arts (leeftijd, geslacht, werkstijl)

ken er grote verschillen te bestaan ten opzichte van de richtlijnen en standaarden die door de medische beroepsgroepen zijn opgesteld (Veninga et al., 2000). Slechts 0-17% van de variatie in het voorschrijven kon door de kennis en attitude van de artsen voorspeld worden en slechts 0-11% op basis van het aantal jaren praktijkervaring van de artsen. De verschillen in de praktijk ten opzichte van de richtlijnen lijken dus voor het grootste deel gerelateerd aan verschillen in regulering, marketing en distributie van geneesmiddelen! Cultureel bepaalde opvattingen spelen eveneens een belangrijke rol. In welke mate de verschillende soorten factoren – cultuur, distributie, regulering – een rol spelen, is nog onduidelijk en verdient nader onderzoek.

9.2.3 Verschuivingen in opvattingen over ziekte en gezondheid: van medicalisering naar risicocultuur

Niet alleen de consumptiegeneigdheid van burgers, maar ook de voorschrijfgeneigdheid van artsen en andere zorgverleners blijken nauw verweven te zijn met culturele opvattingen over ziekte en gezondheid. Cultureel bepaalde opvattingen spelen een belangrijke rol, niet alleen onder politici en consumenten, maar ook onder wetenschappers, artsen en andere zorgverleners. Inzake opvattingen over ziekte en gezondheid hebben zich de afgelopen decennia belangwekkende ontwikkelingen voorgedaan: het vraagstuk van medicalisering, de toenemende aandacht voor preventie en in het bijzonder de paradox van preventie hierbij (zie *tekstblok 9.5*). De invloed van het denken in termen van risico's en preventie in de geneeskunde en gezondheidszorg wordt steeds groter. Deze kwesties hebben belangrijke implicaties voor de betekenis van geneesmiddelen in de gezondheidszorg en de positie van artsen en hulpverleners daarin.

Gedurende de jaren 70 kwam het vraagstuk van de medicalisering centraal te staan (zie voor een mooie beschrijving van het medicaliseringvraagstuk Mol & Van Lieshout, 1989). De socioloog Zola stelde in zijn publicatie uit 1972 'Medicine as an institution of social control' een voor artsen ongekend thema aan de orde. Artsen, zo stelde Zola, oefenen maatschappelijke macht uit en vormen een 'institutie van sociale controle'. Deze macht bestaat erin dat artsen oordelen mogen vellen over mensen in termen van ziekte en gezondheid. In toenemende mate worden roken, verslaving en andere gedragsproblemen als 'ongezond' of 'ziek' beoordeeld. Zola stelt niet dat roken en verslaving 'gezond'

Tekstblok 9.5: Preventiestrategieën.

In de geneeskunde zijn er criteria ontwikkeld om te bepalen wanneer men voor primaire, secundaire of tertiaire preventieve maatregelen dient te kiezen. En als men kiest voor primaire preventiemaatregelen dient men te bepalen of men ingrijpt op de blootstelling aan een risicofactor zelf dan wel op de effecten van de blootstelling. De anti-alcoholcampagne 'Drank maakt meer kapot dan je lief is' had als doel de blootstelling aan overmatig alcoholgebruik te verminderen en op deze wijze alcoholisme en daarmee samenhangende ziekten te voorkomen. Daarentegen richtte de campagne 'Glaasje op, laat je rijden' zich op de gevolgen van alcoholconsumptie, in dit geval de vermindering van het aantal verkeersongelukken. In deze gevallen richt de preventie zich op 'exogene' risicofactoren, dat wil zeggen factoren waarbij blootstelling afwezig kan zijn (geen alcohol drinken, niet roken, etc.).

Veel lastiger zijn keuzes op het gebied van preventie van (deels) endogene risicofactoren, zoals verhoogd cholesterol en verhoogde bloeddruk, die mede beïnvloed worden door exogene factoren (voeding, beweging, etc.). In deze situaties is er sprake van een geleidelijke toename van ziektekansen met het toenemen van de risicofactor, bijvoorbeeld de kans op hartziekten bij een toenemende cholesterol bloedspiegel. Twee mogelijkheden voor primaire preventie dienen zich aan. Men kan de mensen met een sterk verhoogde cholesterolspiegel in het bloed opsporen teneinde zo het hele hoge risico op een hartvaatziekte proberen te vermijden (de hoog-risico-benadering), dan wel kan men door beïnvloeding van voedingsgewoonten trachten de cholesterol bloedspiegel in de gehele bevolking een 'klein beetje' omlaag te brengen (populatiebenadering) en op deze wijze het risico op hartziekte te verminderen. In het laatste geval zullen veel mensen minder vet moeten eten of meer moeten bewegen om hun cholesterol omlaag te brengen, waarbij slechts bij weinig mensen een hartinfarct voorkomen zal worden. In de literatuur heet dit de preventieparadox (van Geoffrey Rose): een preventiemaatregel die voor de populatie belangrijke gezondheidswinst oplevert, biedt voor het individu weinig voordeel (Gunning-Schepers, 1998).

In de praktijk ziet men vaak dat een scala van instrumenten gehanteerd wordt. De instrumenten voor de verlaging van bloeddruk als risicofactor voor hart- en vaatziekten omvat gezondheidsbescherming (b.v. vermelding van bestanddelen zoals zout op verpakkingen van voedingsmiddelen), gezondheidsvoorlichting en opvoeding gericht op beperking van zoutinname in de voeding, verbetering van de therapietrouw bij hypertensiemedicatie, verlaging van het gewicht, en meer beweging, dan wel ziektepreventie zoals het gericht screenen op hoge bloeddruk in de huisartspraktijk. In verschillende preventiestrategieën spelen geneesmiddelen (cholesterol, bloeddruk, depressie, etc.) een belangrijke rol.

zijn, maar hij wijst er op dat voor steeds meer zaken van het dagelijks leven de termen 'ziek' en 'gezond' gehanteerd worden. Dit maatschappelijk proces gaf hij de naam 'medicalisering'. Zeker op het terrein van preventie dreigt dit het geval te zijn. Te denken valt aan campagnes zoals 'gezond bewegen', 'vrij veilig', 'drank maakt meer kapot dan je lief is', en 'roken brengt ernstige schade aan de gezondheid'. Deze campagnes zijn niet alleen onlosmakelijk verbonden met wetenschap en kennis, maar ook met normatieve opvattingen over 'goed leven', 'gezondheid' en 'fit lichaam'. Roscam Abbing formuleert dit algemene dilemma in de preventie als volgt: „Preventieprogramma's, niet alleen bevolkingsonderzoek, zijn vooral effectief indien veel mensen participeren of tenminste worden bereikt en beïnvloed (bijv. in hun gezondheidsgedrag). Preventie wordt echter, anders dan curatie, ongevraagd aangeboden. Dat impliceert dat men niet te opdringerig mag zijn. Ofschoon soms moet worden opgebokst tegen zeer agressieve commerciële reclame (bijv. tabaksreclame), meent men vrij algemeen, dat elke vorm van pressie of morele druk tot participatie of gedragsverandering uit den boze is" (Roscam Abbing, 1998). Dit neemt niet weg dat tal van preventieve maatregelen wenselijk kunnen zijn, zelfs indien morele pressie of dwang uitgeoefend dient te worden om burgers tegen zich zelf te beschermen ('best will' principe) dan wel kosten voor de gemeenschap (principe van gemeenschapsbelang) te besparen – zoals bij alcohol in verkeer, autogor-

dels en bromfietshelmen, en (verplichte) vaccinatie. De afweging tussen volksgezondheidsbelang en zelfbeschikkingsrecht van individuele burgers is daarbij cruciaal. In de preventieve geneeskunde heeft men regels voor deze afweging geformuleerd, waaronder criteria dat het tijdsverloop tussen uitslag en test en tussen uitslag en behandeling zo kort mogelijk moet zijn, potentiële deelnemers goede informatie moeten krijgen over de voor- en nadelen van participatie, en publieke voorlichting niet alleen breed toegankelijk moet zijn, maar ook geen morele druk mag inhouden. Roscam Abbing stelt dat het allerminst uitgesloten is dat in de toekomst gemeenschapsbelang en het 'best-will' principe weer een grotere rol gaan spelen. *Tekstblok 9.5* gaat nader in op de verschillende preventiestrategieën.

Deze verschillende preventiestrategieën hebben gemeenschappelijk dat zij zich richten op gezondheidswinst en ziektereductie bij (grotere of kleinere) groepen van mensen. Alle strategieën hebben echter culturele effecten op de samenleving en beïnvloeden maatschappelijke zienswijzen en praktijken. Er is sprake van een fundamentele verandering: niet langer staan ziekte en afwijking centraal, maar gezondheid en risico's. Er wordt niet meer gesproken over medicalisering zoals in de jaren 70, maar gedurende de jaren 80 en 90 van normalisering en risicocultuur. Volgens de Franse filosoof Foucault zijn er in de gezondheidszorg nieuwe praktijken van 'normalisering' en 'disciplinering' ontstaan. De geneeskunde richt zich meer en meer op handhaving en stimulering van het 'normaal' maken van gewicht, bewegen, fysieke gesteldheid, fitheid en mentale prestatie. De ontwikkeling van kennis over 'normaal' en 'abnormaal' gaat volgens Foucault hand in hand met disciplineringpraktijken die ervoor dienen om mensen tot 'normaal' gedrag te brengen (normalisering). Kennis over 'normaal' en 'abnormaal' is niet neutraal, zij heeft normatieve implicaties, en er zijn allerlei vormen van subtiele mechanismen van macht werkzaam. Het gaat om een klassiek filosofisch probleem: binnen welke grenzen is het aloude adagium dat kennis macht is en de mens helpt zijn of haar lot zelf te bepalen, juist? Als men de squash-hal opzoekt of de fitness-ruimte intrekt, is dat het gevolg van een autonome beslissing van een calculerende burger die gezond wil blijven, of is dat het resultaat van een dominante fitheids- en prestatiecultuur van de westerse samenlevingen in de jaren 90?

Deze omslag hangt samen met de opkomst van de epidemiologische denkwijze in geneeskunde, gezondheidszorg en geneesmiddelenvoorziening. De Duitse socioloog Beck spreekt van een 'risico-cultuur'. Het is een 'statistische cultuur'; een cultuur waarin een statistische denkstijl overheerst. Niet langer is het zieke individu het mikpunt van wetenschappelijke bemoeienis, maar populaties vormen het doelwit van epidemiologisch onderzoek. Er vindt een omslag plaats van een op symptomen gerichte stijl van medisch handelen die uitgaat van de zieke patiënt die hier en nu, concrete klachten heeft die kwalitatief in een diagnose vastgesteld kunnen worden, naar een op risico's georiënteerde geneeskunde die zich richt op populaties, en op risico's voor de meer of minder verre toekomst, die statistisch voorspelbaar en abstract van aard zijn. Men spreekt van 'voorspellende geneeskunde'. De genetica vormt hiervan het meest in het oog springende voorbeeld. Maar het betreft een veel bredere ontwikkeling. Ook gezondheidsvoorlichting, prenatale diagnostiek, epidemiologie, ziekteverzuimbegeleiding en verzekeringsgeneeskunde behoren ertoe. Zij alle maken deel uit van een langlopende ontwikkeling, waarin een nieuwe vorm van medisch denken en handelen ontstaat, die

ziekte en gezondheid steeds meer benadert in termen van gezondheidsrisico's.

Deze omslag treft ook de geneesmiddelensector in de jaren 80 en 90, in het bijzonder door de stormachtige ontwikkeling van de farmaco-epidemiologie en, wat recenter, de farmaco-economie. Statistiek, epidemiologie, wetenschappelijke evaluatiemethodieken (zoals case-control- en cohortstudies) en analytische modellen passen in de filosofie en ideologie van bewaking en evaluatie van risico's van geneesmiddelen: spontane meldingssystemen genereren signalen en hypothesen omtrent mogelijke effecten en risico's, analytische studies leveren de bewijzen ervoor. Zo leveren wetenschappers de feiten voor beleidsmatige beslissingen om geneesmiddelen te registreren, van de markt te halen, of van vergoeding uit te sluiten. Hoewel dit systeem tot hoge(re) kwaliteit in medisch-farmaceutische zin heeft geleid en nog steeds leidt, wordt de voorschrijfgeneigdheid onder artsen alleen maar groter. Nederlandse artsen zijn weliswaar in vergelijking met hun buitenlandse collega's behoudender in het voorschrijven van geneesmiddelen, zoals onder meer blijkt uit het relatief hogere deel van de Nederlandse patiënten dat zonder recept de spreekkamer verlaat. Desalniettemin vinden nieuwe geneesmiddelen, ook de nieuwe biologische en biotechnologische middelen en genetisch-diagnostische testen, heel snel hun plek in de farmacotherapie (Anoniem, 1999).

9.2.4 Rationalisering en standaardisering in de geneeskunde

De toenemende invloed van de epidemiologische zienswijze en de opkomst van de 'voorspellende geneeskunde' verlopen parallel met de opkomst van standaarden en kwantitatieve studies in de geneeskunde en de geneesmiddelenvoorziening. Aan de ene kant wordt steeds grotere nadruk gelegd op de statistische onderbouwing: in de vorm van gerandomiseerde klinische trials, analytische epidemiologische studies, meta-analyses en andere vormen van pooling van data. Het hedendaagse systeem van post-marketing surveillance vereist de inzet van computernetwerken en databanken, laboratoria, longitudinale studies met complex en intensief verkeer tussen onderzoekers, hulpverleners en patiënten, en tal van administratieve en statistische procedures en technieken. Aan de andere kant wordt veel aandacht besteed aan de ontwikkeling van standaarden in geneeskunde en gezondheidszorg. Er zijn standaarden voor de huisarts van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG-standaarden), richtlijnen zoals van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (voorheen het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing; CBO-richtlijnen), de adviezen van de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen (Farmacotherapeutisch Kompas, Diagnostisch Kompas), en tal van regionale of lokale formularia. Op deze wijze tracht men het medisch handelen te uniformeren.

Dit proces van kwantitatieve onderbouwing van de medische oordeelsvorming en van uniformering van het medisch handelen middels standaarden wordt aangeduid als 'rationalisering' van de geneeskunde. De opkomst van de sterk methodisch georiënteerde evidence-based medicine, het ontstaan van internationale samenwerkingsverbanden zoals Cochrane Collaboration voor het maken en verspreiden van systematische, actuele overzichten van effectstudies, en de snelle groei van economische doelmatigheidsstudies getuigen hiervan.

De effecten van rationalisering in de geneeskunde zijn vooral van belang in kwalitatieve zin. De kwaliteit van voorschrijven en zorgverlening wordt er sterk door verhoogd. De voorschrijfgeneigdheid van artsen wordt er echter maar in beperkte mate door beïnvloed. De introductie en snelle acceptatie van de SSRI's eind jaren 80 en begin jaren 90, ondanks de voorzichtige professionele houding zoals die in de standaarden tot uitdrukking kwam, vormt hiervan een voorbeeld (zie *tekstblok 9.2*).

Anderzijds zijn er ook voorbeelden te vinden, waarin de acceptatie van nieuwe wetenschappelijke inzichten bij het voorschrijven van geneesmiddelen traag verloopt, waarvan de maagzweer en astma indrukwekkende voorbeelden vormen. De fundamentele omslag in het medische denken over maagzweer als ontstekingsziekte leidde aanvankelijk niet of slechts in bescheiden mate tot het voorschrijven van antibiotica. De fundamentele zienswijze dat astma een ontstekingsziekte is en de daarop gebaseerde gedachte dat een agressieve(re) behandeling met ontstekingsremmende middelen nodig was, stuitte aanvankelijk op veel scepsis en weerstand onder artsen. Culturele beelden van ziekte en geneesmiddelen, alsook gewoonte en beïnvloeding door industrieën bepalen in sterke mate de voorschrijfgeneigdheid van artsen.

Het belang van rationalisering lijkt eerder op het snijvlak van professionele autonomie en externe verantwoording te liggen. Standaardisering en evidence based medicine zijn instrumenten om de professionele autonomie te bevorderen. Tegelijkertijd worden deze instrumenten gestimuleerd door overheid en verzekeraars om de kosten van geneesmiddelen en andere zorgvoorzieningen in de hand te houden. Via standaarden en empirische onderbouwing van geneesmiddeleffecten, bij voorkeur ook met behulp van kosteneffectieve parameters in farmaco-economische doelmatigheidsstudies, dienen artsen verantwoording af te leggen van hun handelen. Statistische en empirische onderbouwing van therapieën en diagnostische ingrepen en de uniformering van het medisch handelen worden steeds invloedrijker en stellen andere partijen in staat het handelen van artsen te toetsen en te beïnvloeden. Vraagregulering en versterking van de positie van de patiënt(enorganisaties) vormen belangrijke speerpunten in het beleid van westerse overheden om medische wetenschap en gezondheidszorg te reguleren. Ook farmaceutische bedrijven en patiëntenorganisaties reageren op deze diepgaande verandering in het krachtenveld rond het geneesmiddel. In toenemende mate ziet men in Amerika en Europa consortia ontstaan tussen farmaceutische bedrijven, onderzoekers en patiëntenorganisaties (RGO, 1998). Hoewel dit in eerste instantie geldt voor patiëntenorganisaties voor zeldzame aandoeningen ('orphan diseases'), treedt dit fenomeen ook op voor andere patiëntenorganisaties. De effecten ervan zijn zeker positief te noemen, alhoewel eveneens het gevaar dreigt van een toenemende invloed van de farmaceutische industrie op het gebruik van geneesmiddelen. Desalniettemin wordt de positie van de consument en de patiënt erdoor versterkt. De ontwikkeling van AIDS-geneesmiddelen en anticonceptiva voor derde wereld landen laten zien dat actieve participatie van patiëntengroepen van groot belang is voor de ontwikkeling van op de patiënt gerichte en verantwoorde farmacotherapie (Van Kammen, 1999). Er zijn echter ook schaduwzijden. De enorme pressie van patiëntengroepen kan ook tot te snel en te omvangrijk gebruik van nog niet goed geteste geneesmiddelen leiden, zoals dat het geval is geweest voor AIDS-geneesmiddelen. Een voorbeeld waarbij de ontwikkeling van medische therapie tot enorme discussie heeft geleid doordat patiëntengroepen niet betrokken waren bij het onderzoek, is de

introductie van cochleaire implantatie (electrische stimulatie van het binnenoor, waardoor doven weer een vorm van geluid kunnen waarnemen; Van der Wilt et al., 2000). De betrokkenheid van patiënten- en consumentenorganisaties dient zeker toe te nemen en zal in het algemeen leiden tot een betere en meer acceptabele farmacotherapie.

In dit veranderde krachtenveld rondom het geneesmiddel zullen culturele beelden van ziekte en gezondheid een belangrijke rol spelen. Ondanks alle pogingen tot verwetenschappelijking en uniformering in de geneeskunde, zijn culturele verschillen in denken, doen en laten van artsen veel groter dan gewoonlijk wordt verondersteld. Er bestaan grote verschillen tussen huisartsen in verschillende landen over verwachtingen die zij hebben ten opzichte van hun patiënten, over de vermeende ernst van ziekten, en over de aard van medische behandelingen (Denig, 1994). Duitse dokters schrijven in grote hoeveelheden geneesmiddelen tegen lage bloeddruk voor en middelen ter versterking van de hartwerking, Franse dokters schrijven op grote schaal oestrogenen voor ter voorkoming van osteoporose, en Amerikaanse artsen gebruiken in hoge mate antibiotica (Payer, 1988). Engelse, Duitse en Amerikaanse cardiologen denken heel verschillend over hartvaatziekten zoals hartinfarct, hartfalen, angina pectoris en hoge bloeddruk (Vos, 1991).

Veelal worden deze verschillen in denken en handelen onder specialisten en huisartsen 'weggeredeneerd'. Er wordt dan gezegd dat deze verschillen vroeger wel bestonden, maar nu niet meer, omdat de biomedische wetenschap tot in de jaren 70 en 80 nog niet zo internationaal opereerde zoals zij dat nu wel doet. Of er wordt gezegd dat deze verschillen wel bestaan, maar dat zij irrationeel zijn en dat zij hopelijk door de opkomst van evidence-based medicine zullen afnemen. Doch ook recente studies naar de opvattingen over en de behandelingspraktijk van aandoeningen als arteriosclerose, diabetes, astma, baarmoederhalskanker, infertiliteit, pijn en verpleegkundige problemen laten fundamentele verschillen zien in definities, diagnostische criteria en behandelingsvoorstellen onder wetenschappers en specialisten (zie voor een reeks van deze studies Berg & Mol, 1998). Geneeskunde is niet, zo stellen Berg en Mol, „a coherent whole. It is not a unity. It is, rather, amalgam of thoughts, a mixture of habits, an assemblage of techiques. Medicine is a heterogeneous coalition of ways of handling bodies, studying pictures, making numbers, conducting conversations. Wherever you look, in hospitals, in clinics, in laboratories, in general practitioner's offices – there is multiplicity. There is multiplicity even inside medicine's biomedical 'core'" (Berg & Mol, 1998).

9.2.5 Slotbeschouwing

De behoefte aan nieuwe en betere geneesmiddelen voor ziekten als AIDS, reumatoïde artritis, dementie en multiple sclerose is groot. Er is sprake van een verschuiving in het voorschrijven van artsen naar (nieuwe) duurdere geneesmiddelen. De afgelopen drie jaar zijn meer nieuwe geneesmiddelen tot de markt toegelaten dan in welke driejaarlijkse periode daarvoor sinds 1962. Bovendien is de ontwikkelingstijd van nieuwe geneesmiddelen korter, evenals de goedkeuringsprocedure ervan (Anoniem, 1999). Er komen steeds meer en steeds sneller nieuwe, dure geneesmiddelen op de markt.

Tegelijkertijd raakt de geneeskunde meer en meer verbonden met praktijken, waarin

niet de specifieke klacht van een individu centraal staat, maar de kans dat zich gezondheidsproblemen zullen voordoen. Men kan deze fundamentele ontwikkeling vergelijken met wat de filosoof Foucault beschreven heeft voor de geneeskunde in de 18e en 19e eeuw: de 'geboorte van de kliniek'. Foucault beschrijft het ontstaan van de moderne geneeskunde in deze periode als een nieuwe vorm van geneeskunde, waarbij ten opzichte van de medische traditie daarvoor nieuwe ideeën over medische kennis en medisch onderzoek, nieuwe verhoudingen tussen artsen en patiënten, en nieuwe verhoudingen tussen mensen en hun lichaam, en tussen mensen onderling opkwamen. Het woord 'kliniek' in Foucault's werk slaat zowel op 'ziekenhuis', als op 'klinische geneeskunde' en 'klinische blik'. Met de opkomst van de kliniek ontstond een specifieke verdeling van verantwoordelijkheden en bevoegdheden over ziekte en gezondheid tussen burgers, de medische professie en de overheid. Ook in en rond de voorspellende geneeskunde, waarbinnen de genetica een belangrijke rol speelt, ontstaan nieuwe relaties tussen artsen en (toekomstige) patiënten en nieuwe verhoudingen tussen de medische professie, particuliere organisaties zoals verzekeraars, de burgers en de staat. Door de opkomst van DNA-, gen- en eiwitdatabanken, databanken met genetische eigenschappen van families en populaties, en de verbindingen daarvan met medische databanken in ziekenhuizen, consultatiebureaus, en mogelijk ook met verzekeringsinstellingen, vervagen de grenzen tussen wetenschappelijk onderzoek, behandeling en beleid (Horstman e.a. 1999; De Wert & Vos, 1999; zie ook *hoofdstuk 5 in deel B*). Genetische en biotechnologische diagnostiek en therapie zullen een belangrijke rol gaan spelen in de medische praktijk. De genetica beïnvloedt de alledaagse interpretaties van politici en burgers over kwesties van ziekte en gezondheid, zij verandert het perspectief van partijen en daarmee verandert ook de definitie van de problemen die men formuleert. Deze culturele effecten doen zich vaak pas op lange termijn voor, vaak langs indirecte weg, en vaak ook onbedoeld en ongepland. In het bijzonder bij wetenschappelijke en technische ontwikkelingen die diepgaand ingrijpen in waarden en normen is dit het geval. In dit verband maakte Leufkens in zijn oratie een interessant punt. Het zoeken naar de eigenschappen van geneesmiddelen vat hij op als een leerproces, waarin verschillende partijen hun expertise inbrengen. Het opbouwen van onze kennis moet dan beschouwd worden als het creëren van stabiliteitslagen rond het 'geneesmiddel', zoals Leufkens op basis van het werk van de socioloog Cornelis stelt. Deze stabiliteitslagen zijn bedoeld om houvast, legitimatie en bescherming te geven aan kliniek en patiënt. Het werk van allerlei partijen, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het Cochrane Center, dient om deze stabiliteitslagen te creëren en in stand te houden. Bovendien zijn er nieuwe spelers - patiënten- en consumentenorganisaties, of de deelnemers aan een internet smart drug netwerk - die hun eigen werkelijkheid creëren en informele stabiliteitslagen vormen om zelf de balans werkzaamheid-schadelijkheid te beoordelen. Het gaat dus om 'learning communities'.

Literatuur

Aakster CW. Nieuwe therapeutische strategieën en mogelijkheden in de gezondheidszorg. Bijdrage aan het congres 'Geneesmiddel en Maatschappij' van de ANPSV, gehouden op 3 en 4 mei 1973.

Achterhuis H. De markt van welzijn en geluk. Baarn: Ambo, 1979.

Anoniem. Tijd. Pharmaceutisch Weekblad 1999; 134: 1646.

Beck U. De wereld als risicomaatschappij: essays over de ecologische crisis en de politiek van de vooruitgang. Amsterdam: De Balie, 1997.

Berg M, Mol AM. Differences in medicine. Unraveling practices, techniques, and bodies. Durham/ London: Duke University Press, 1998.

Boerma WGW, Fleming DM. The role of General Practice in Primary Health Care. London: The Stationary Office, 1998.

Borg M ter. Het geloof der goddelozen. Baarn: Ten Have, 1996.

Brinkgreve C, Onland JH, Swaan A de. Sociologie van de psychotherapie 1: De opkomst van het therapeutisch bedrijf. Utrecht/Antwerpen: Spectrum, 1979.

Brunt E. De breinstorm: over depressie en Prozac. Amsterdam: De Arbeiderspers, 1994.

Chavannes M. Frankrijk achter de schermen. De stille revolutie van een trotse natie. Amsterdam/Rotterdam: Prometheus/NRC Handelsblad, 2000.

Coleman JS, Katz E, Menzel H. Medical innovation: a diffusion study. New York: Bobbs Merrill, 1966.

Commissie De Vries (Begeleidingscommissie Uitvoering Geneesmiddelenbeleid). Een helder recept. Beleidsdoelen extramurale geneesmiddelenvoorziening vergen andere aanpak. Den Haag: Ministerie van VWS, 1999.

Denig P. Drug choice in medical practice: rationales, routines, and remedies. Dissertatie. Groningen: Universiteit Groningen, 1994.

Dijk G van, Potman G (red.). Verslavend lekker en nooit genoeg. Over consumptie-motieven in deze tijd. Kampen: Kok Agora, 1995.

Drenth J, Bezemer W, Sommeling L, Ulzen I van, Beetsma P. Seks als probleem. Haarlem: Uitgeversmaatschappij Holland, 1979.

Egberts TCG, Stuijt CCM, Heerdink ER, Leufkens HGM. 'Antidepressiva' als naam aan herziening toe. Indicaties voor het gebruik van antidepressiva. Resultaten van het ATC-symposium 1996. Pharmaceutisch Weekblad 1998; 133: 776-780.

Everdingen JJE, Cohen AF, Feenstra GT. Ziekten maken en breken. Over farmacogenomie. Amsterdam: Boom, 1999.

Eysenbach G. Medicine and Medical Education in Europe. Stuttgart/New York: Thieme, 1998.

Foekema H, Huijssoon L, Oskam N. Het belang van geneesmiddelen voor de Nederlander: nu en in de toekomst. Amsterdam: NIPO, 1998.

Foudraine J. Wie is van hout? Een gang door de psychiatrie. Baarn: Ambo, 1979.

Geest S van der. Medicijn, metafoor en metonymia. Medische Antropologie 1990; 2: 3-20.

Geneesmiddelen bulletin 1992; 26: 29-32.

Geneesmiddelen bulletin 1995; 29: 103-107.

Gunning-Schepers LJ. Grondslagen van preventie. In: Maas PJ van der, Mackenbach JP (red.). Volksgezondheid en gezondheidszorg. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998: 139-187.

Haaijer-Ruskamp FM, Denig P. Het voorschrijven van geneesmiddelen. In: Buurma H, De Jong-van den Berg LTW, Leufkens HGM (red.). Het geneesmiddel (2e druk). Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999: 124-149.

Hofland HJA, Leeuwen M van, Punt N. Een teken aan de wand: album van de Nederlandse samenleving 1963-1983. Amsterdam: Bert Bakker, 1983.

Hofstede G. Allemaal andersdenkenden. Omgaan met cultuurverschillen. Amsterdam: Contact, 1991.

Hoofdakker RH van den. De mens als speelgoed. Houten/Diegum: Bohn Stafleu en Van Loghum, 1995.

Horstman K, Vries GH de, Haveman O. Gezondheidspolitiek in een risicocultuur – burgerschap in het tijdperk van de voorspellende geneeskunde. Den Haag: Rathenau Instituut, 1999.

Illich I. Grenzen aan de geneeskunde: het medisch bedrijf, een bedreiging voor de gezondheid? Baarn: Het Wereldvenster, 1978.

Jacobzone S. Pharmaceutical policies in OECD countries: reconciling social and industrial goals. Paris: OESO, 2000.

Kammen J van. Conceiving contraceptives. The involvement of users in antifertility vaccins development. Dissertatie. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1999.

Knulst W, Beek P van. Publiek en techniek. Opvattingen over technologische vernieuwingen. Cahier nr. 57. Rijswijk: Sociaal en Cultureel Planbureau, 1988.

Kramer P. Listening to Prozac. New York: Viking, 1993.

Mol A, Lieshout P van. Ziek is het woord niet. Medicalisering, normalisering en de veranderende taal van huisartsgeneeskunde en geestelijke gezondheidszorg, 1945-1985. Nijmegen: Sun, 1989.

Pant KAMI van der, Holleman F, Hoekstra JBL. De methode-Montignac: wetenschappelijke onderbouwing aanvechtbaar. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142: 238-242.

Payer L. Medicine & Culture. Varieties of treatment in the United States, England, West Germany, and France. New York: Henry Holt and Company, 1988.

RGO (Raad voor Gezondheidsonderzoek). Advies Orphan Drugs (weesgeneesmiddelen). Advies nr. 16. Rijswijk: RGO, 1998.

Riteco JA. Geneesmiddelenbeleid in Nederland: is er veel veranderd in de afgelopen 10 jaar? Zorg & Verzekering, 5-17 Januari 1999.

Rogers EM, Shoemaker FF. Communication of Innovations (tweede druk). New York: The Free Press, 1971.

Roscam Abbing EW. Preventie in de praktijk. In: Maas PJ van der, Mackenbach JP (red.). Volksgezondheid en gezondheidszorg. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998: 189-227.

SCP. Sociale en Culturele Verkenning 1999. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau/ Elsevier, 1999.

Shorter E. Een geschiedenis van de psychiatrie: van gesticht tot Prozac. Amsterdam: Ambo, 1998.

Smith MC. The Relationship Between Pharmacy and Medicine. In: Mapes R (ed.) Prescribing practice and drug usage. London: Croom Helm, 1980: 157-200.

Spaink K. Het strafbare lichaam. De orenmaffia, kwakdenken en het placebo-effect. Amsterdam: De Balie, 1992.

Steffenson FH, Sörensen HT, Olesen F. Diffusion of new drugs in Danish general practice. Family Practice 1999; 16: 407-413.

STG (Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg). De toekomst van het geneesmiddel in de gezondheidszorg. Houten/Zaventem: Bohn, Stafleu van Loghum, 1993.

Trigt A van. Making new about medicines. Dissertatie. Groningen: Universiteit van Groningen, 1995.

Veninga CC, Lundborg CS, Lagerlov P, Hummers-Pradier E, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. Treatment of uncomplicated urinary tract infections: exploring differences in adherence to guidelines between three European countries. Drug Education Project Group. Ann Pharmacother 2000; 34: 19-26.

Vos R. Drugs looking for diseases. Innovative drug research and the development of the beta blockers and the calcium antagonists. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991.

Wert G de, Vos R. Farmacogenetica: een ethische verkenning. In: Everdingen JJE van, Cohen AF, Feenstra G. Ziekten maken en breken – over farmacogenomie. Amsterdam/Overveen: Boom/Belvédère, 1999: 99-112.

Wilt GJ van der, Reuzel R, Banta HD. The ethics of assessing health technologies. Theoretical Medicine and Bioethics 2000; 21: 103-115.

Witteman P, Friesland J van. Opgenomen. Witteman bij de psychiater. Amsterdam: Balans, 1995.

Wolffers I. Verlossing op recept. Prozac en het geloof in medicijnen. Amsterdam/Antwerpen: Contact, 1995.

Zahn E. Regenten, rebellen en reformatoren. Een visie op Nederland en de Nederlanders. Amsterdam: Contact, 1989.

Zeegers W. Langs deze mij onsympathieke weg. Contactadvertenties in Nederland 1945-1990. Amsterdam: Bert Bakker, 1990.

ZFR (Ziekenfondsraad). GIPeilingen. Jubileumuitgave. Amstelveen : Ziekenfondsraad, 1999.

Zola IK. De medische macht. De invloed van de gezondheidszorg op de maatschappij. Meppel: Boom, 1973.

Bijlage 1: Samenstelling Begeleidingscommissie

Voorzitter:
Prof.dr. H. Timmerman
Vrije Universiteit Amsterdam, Vakgroep Farmacochemie, decaan Faculteit Exacte Wetenschappen
Directeur Leiden/Amsterdam Center for Drug Research

Overige leden:
Prof.dr. D.J.A. Crommelin
Wetenschappelijk directeur Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht

Prof.dr. F.W.J. Gribnau
Raad van Bestuur Universitair Medisch Centrum St Radboud
Voorzitter Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Prof.dr. F.M. Haaijer-Ruskamp
Rijksuniversiteit Groningen, Disciplinegroep Klinische Farmacologie
Groningen University Institute for Drug Exploration

Dr. K. Wiedhaup
Voormalig directeur R&D Organon, Akzo Nobel Pharma

Bijlage 2: Lijst van auteurs

Dr. L.A.G.J.M. van Aerts
Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM, Bilthoven
Dr. A.J.W. van Alphen
Laboratorium voor Vaccin Research, RIVM, Bilthoven
Mw.drs. A. van den Berg Jeths
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven
Mw.dr. M.W. Beukers
Sectie Farmacochemie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden
Mw.dr.ir. S. de Boer
Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM, Bilthoven
Dr. W.W. ten Bokkel Huinink
Medisch Oncologische Disciplines, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Prof.dr. F.C. Breedveld
Stafcentrum Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Mw.drs. M.L. De Bruin
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Mw.dr. E.G.J. Carrière
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Prof.dr. H. van Dijk
Disciplinegroep Medicinal Chemistry, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Eijkman-Winkler Instituut, Universiteit Utrecht
Dr. A.C.G. Egberts
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Dr. A.J.A. Elferink
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Prof.dr. W.A. van Gool
Afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Prof.dr. P.A. de Graeff
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Dr. S.B.A. Halkes
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
Disciplinegroep Medicinal Chemistry, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
L.W. von Hebel
Committee on Herbal Medicinal Products, AESGP, Brussel
Mw.drs. E.M. Hoogervorst
Laboratorium voor Pathologie en Immunobiologie, RIVM, Bilthoven
Prof.dr. L.T.W. de Jong-van den Berg
Disciplinegroep Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen
Dr. P.A.M. van der Klein
Sectie Farmacochemie, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden
Dr. S. Kooiker
Sociaal en Cultureel Planbureau, Den Haag
Dr. P.P. Koopmans
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Dr.ing. H.J. van Kranen
Laboratorium voor Effectenonderzoek, RIVM, Bilthoven
Dr. C.F. van Kreijl
Laboratorium voor Effectenonderzoek, RIVM, Bilthoven
Dr. A. van der Kuy
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
Dr. J.W. van der Laan
Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM, Bilthoven
Mw.dr. M. Lambert
Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM, Bilthoven
Mw.prof.dr.ir. F.E. van Leeuwen
Afdeling Epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
Prof.dr. H.G.M. Leufkens
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Prof.dr. J.A. Lutterman
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Drs. J.H. van Meer
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
Disciplinegroep Medicinal Chemistry, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Mw.dr. I. Meijer
Raad voor Gezondheidsonderzoek, Den Haag
Prof.dr. D.K.F. Meijer
Disciplinegroep Farmacokinetiek en Drug Delivery, Rijksuniversiteit Groningen
Dr. H.W. Nab
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag (tot 1-9-1999)
Dr.ir. F. van Poelwijk
Centrum voor Stoffen en Risicobeoordeling, RIVM, Bilthoven (tot 1-5-2000)
Mw.drs. S. Pos
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
Disciplinegroep Medicinal Chemistry, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht

Mw.dr. E. Putman
Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM, Bilthoven
Dr. E.J.Th. Rutgers
Heelkundige Oncologische Disciplines, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Dr. J.H. Schornagel
Medisch Oncologische Disciplines, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Dr. S. Simonian
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Prof.dr. A. Smals
Afdeling Endocriene Ziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
L.J. Stokx, arts MPA
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven
Dr. J.G. Storosum
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Mw. S.F. des Tombe
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
G.J. Tijhuis, arts
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
Prof.dr. R. Vos
Gezondheidsethiek en Wijsbegeerte, Cluster Zorgwetenschappen, Faculteit Gezondheids-wetenschappen, Universiteit Maastricht
Dr. H.J. Woerdenbag
Commissie Toetsing Fytotherapeutica, Den Haag
Groningen Center for Drug Research, Faculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen
Mw.drs. I. Wolff
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven
Prof.dr. A.P. IJzerman
Sectie Farmacochemie, Leiden/Amsterdam
Center for Drug Research, Leiden
Dr. N. van Zandwijk
Medisch Oncologische Disciplines, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Mw.dr. B.J. van Zwieten
Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag

Bijlage 3: Lijst van geraadpleegde experts

Dr. A.J.L.M. van Balkom
Vakgroep Psychiatrie, Valeriuskliniek, Amsterdam
Dr. L. Beex
Afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Dr. P.J.L.M. Bernink
Afdeling Cardiologie, Martini Ziekenhuis, Groningen
Dr. A. de Boer
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Drs. M.L. Bouvy
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Mw.dr. M.M.B. Breteler
Vakgroep Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Universiteit, Rotterdam
Drs. G. van den Brink
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Prof.dr. W. van den Brink
Psychiatrisch Centrum, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. H. Burger
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Dr. E. Buskens
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Prof.dr. J.W.J. Bijlsma
Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Mw.dr. T.J.M. van der Cammen
Afdeling Geriatrie, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam
Mw.drs. A.M.J. Chorus
Sectie Volwassenen, TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
Dr. P.N.R. Dekhuijzen
Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Dr. J. Festen
Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Prof.dr. P.J. Geerlings
Jellinekcentrum, Amsterdam
Dr. H.J.M. Groen
Afdeling Longziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen
Dr. T.J. Hakkesteeg
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Mw.dr. N.A.T. Hamdy
Afdeling Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof.dr. A.W. Hoes
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Dr. R.L.H. Jansen
Afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Dr. R.W.M.M. Jansen
Afdeling Geriatrie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Prof.dr. J.W.J. Lammers
Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Mw.prof.dr.ir. F.E. van Leeuwen
Afdeling epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
Dr. F.W. van Leeuwen
Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Amsterdam
Prof.dr. S. van der Linden
Afdeling Reumatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Dr. P. Lips
Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
Dr. S. de Marie
Afdeling Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam
Dr. J.P. van Meerbeeck
Afdeling Longziekten, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam
Drs. J.H.H. Mengde
Afdeling Verslavingszorg, GGZ Nederland, Utrecht
Dr. P. Moleman
Moleman Research BV, Amerongen
Prof.dr. N.H. Mulder
Afdeling Medische Oncologie, Academisch Ziekenhuis Groningen
Dr. A.J. de Neeling
Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek, RIVM, Bilthoven
Dr. J.C. Netelenbos
Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
Prof.dr. W.A. Nolen
Afdeling Psychiatrie Volwassenen, Divisie Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Drs. R.J.M. Perenboom
Sector Volwassenen, TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
Prof.dr. A.J. Porsius
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Prof.dr. C.J.A. Punt
Afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Prof.dr. J.A.M. Raaijmakers
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht
Dr. J. Raymakers
Afdeling Geriatrie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Prof.dr. J.M. van Ree
Vakgroep Medische Farmacologie, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universiteit Utrecht
Prof.dr. D.J. Richel
Afdeling Medische Oncologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. C.J. Slooff
Psychosencluster, GGZ Noord-Drenthe, Assen
Vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen
Mw.dr.ir. H.A. Smit
Centrum voor Chronische Ziekten Epidemiologie, RIVM, Bilthoven
Dr. R.P. Stolk
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Mw.dr. B.G. Taal
Medisch Oncologische Disciplines, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Prof.dr. D. Valerio,
Department of Molecular and Cell Biology, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof.dr. F.W.A. Verheugt
Afdeling Cardiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
Prof.dr. J. Verhoef
Eijkman-Winkler Instituut, Universiteit Utrecht
Mw.dr. E. van der Wall
Afdeling Geneeskundige Oncologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
Prof.dr. H.G.M. Westenberg
Afdeling Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Bijlage 4: Samenstelling Onderzoeksteam

Projectleiding:
Mw.drs. A. van den Berg Jeths
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven

Overige leden:
Mw.drs. M.L. De Bruin
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
Prof.dr. H.G.M. Leufkens
Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht
L.J. Stokx, arts MPA
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven
Mw.drs. I. Wolff
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven

Coördinatie bijdragen Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Dr. H.W. Nab (tot 1-9-1999)
Mw.dr. C. Prinsze (vanaf 1-9-1999)

Coördinatie bijdragen Laboratorium voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, RIVM
Dr. J.W. van der Laan

Modelberekeningen:
Ir. G.J. Kommer
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven
Drs. M.J.J.C. Poos
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven

Analyse DATabank HUmane Geneesmiddelen (DATHUG)
Mw.drs. M.L. de Vreeze
Laboratorium voor Geneesmiddelenonderzoek, RIVM, Bilthoven (tot 1-4-1999)
Drs. H.L.E.A. Sonnenschein
Laboratorium voor Geneesmiddelenonderzoek, RIVM, Bilthoven (vanaf 1-9-1999)

Bijlage 5: Lijst van gehanteerde definities

Agonist	1) een stimulerende stof, die via de erbij behorende receptor, leidt tot een biologisch effect. 2) stof, die aan een receptor bindt, hetgeen tot eenzelfde effect leidt als de lichaamseigen stof voor die receptor.
Antagonist	1) chemische stof die de werking van een andere stof opheft. 2) stof die aan een receptor bindt, maar geen intrinsieke werking heeft. Het effect van deze stof wordt veroorzaakt door het blokkeren van de receptor, waardoor de endogene (lichaamseigen) stof minder kan binden en daardoor minder effect kan hebben.
Autonome ontwikkeling	ontwikkeling in de maatschappij, die een (veronderstelde) invloed heeft op het gezondheidsbeleid, de determinanten van gezondheid en/of de gezondheidszorg en waarop de bij het gezondheids(zorg)beleid betrokken actoren niet of slechts in beperkte mate kunnen sturen.
Bijwerking	neveneffect van een geneesmiddel (zowel positief als negatief); zie ook type A en type B bijwerking.
Controlled release	zie depot-preparaat.
Depot-preparaat	toedieningsvorm met vertraagde afgifte.
Disability Adjusted Life Years	ziektespecifieke volksgezondheidsmaat, waarin gegevens over ziekte (ziektejaarequivalenten, zie aldaar) en sterfte (verloren levensjaren, zie aldaar) zijn gecombineerd.
Incidentie	het aantal nieuwe gevallen van of nieuwe personen met een bepaalde ziekte in een bepaalde periode, absoluut of relatief.
Interactie	wisselwerking tussen geneesmiddelen; onderlinge beïnvloeding waardoor zowel de gewenste als ongewenste effecten van een geneesmiddel kunnen worden versterkt of afgezwakt
Intra-articulair	in een gewricht.
Intraveneus	in een ader.
Parenteraal	buiten de darm; toediening van geneesmiddelen langs een andere weg dan langs het darmkanaal, bijv. per injectie.
Peroraal	door de mond.
Prevalentie	het aantal gevallen of personen met een bepaalde ziekte op een bepaald moment (punt-prevalentie) of in een bepaalde periode, bijvoorbeeld per jaar (periode-prevalentie), absoluut of relatief.
Preventie, primair	het voorkómen dat nieuwe gevallen van een ziekte (en sterfte) optreden door het wegnemen van de oorzaken.
Preventie, secundair	opsporen van een ziekte of een risicofactor van een ziekte voordat de 'patiënt' zich van de ziekte bewust is, gevolgd door adequate behandeling.
Receptor	complex van eiwitten of lipiden in een celwand dat in staat is endogene (lichaamseigen) of exogene stoffen te binden. Endogene stoffen zijn bijv. hormonen of neurotransmitters, exogene stoffen betreffen antigenen of farmaca.
Transdermaal	door de huid.
Type A bijwerking	intrinsiek schadelijk effect van een geneesmiddel, dat onafhankelijk is van patiënt en gebruik (drug actions).
Type B bijwerking	schadelijk effect van een geneesmiddel dat te herleiden is tot de patiënt (patient reactions).
Verloren levensjaren	aantal jaren dat personen die zijn overleden ten gevolge van een aandoening nog geleefd zouden hebben bij afwezigheid van de betreffende aandoening ten opzichte van een gekozen bovengrens (bijvoorbeeld de resterende levensverwachting).
Ziektejaarequivalenten	het aantal levensjaren met ziekte, gewogen voor de ernst van de ziekte.

Bijlage 6: Lijst van afkortingen

Instituten/Instanties

ACBG	Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
AMC	Academisch Medisch Centrum Amsterdam
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (voorheen: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing)
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp (van het CVZ)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CVZ	College voor zorgverzekeringen (voorheen: Ziekenfondsraad)
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
EZ	Ministerie van Economische Zaken
FDA	Food and Drug Administration (Verenigde Staten)
GR	Gezondheidsraad
IGZ	Inspectie Gezondheidszorg
IKA	Integraal Kankercentrum Amsterdam
IKZ	Integraal Kankercentrum Zuid (Eindhoven)
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
NEFARMA	Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKI	Nederlands Kanker Instituut
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OCW	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCP	Sociaal en Cultureel Planbureau
SFK	Stichting Farmaceutische Kengetallen
STG	Stuurgroep (thans Stichting) Toekomstscenario's Gezondheidszorg
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZFR	Ziekenfondsraad

Registraties/Wetenschappelijke onderzoeken

CBS-GE	CBS-Gezondheidsenquête
CMR-Nijmegen	Continue Morbiditeitsregistratie, Vakgroep Huisarts-, Sociale en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen
DATHUG	DATabank HUmane Geneesmiddelen (van het ACBG)
DOM-project	Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom-project
ERGO-onderzoek	Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen-onderzoek
LAREB	Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
PREVEND-onderzoek	Prevention of Reno- and Cardiovasculair Disease and Endstage Disease-onderzoek, Academisch Ziekenhuis Groningen
RNH	Registratienet Huisartspraktijken

Overige afkortingen

DALY	Disability Adjusted Life Year
EPAR	European Public Assessment Report
EVS	Electronisch Voorschrijf Systeem
FT(T)O	Farmaco Therapeutisch (Transmuraal) Overleg
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
VTV	Volksgezondheid Toekomst Verkenning (van het RIVM)
WGP	Wet Geneesmiddelenprijzen

Bijlage 7: Bevolkingsontwikkeling 1999-2020[a]

Mannen x 1.000	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
1999[b]	1.491	962	2.561	1.913	542	325	7.793
2000[c]	1.503	957	2.547	1.950	547	333	7.837
2005[c]	1.530	989	2.445	2.142	585	370	8.062
2010[c]	1.494	1.046	2.306	2.322	655	412	8.234
2015[c]	1.448	1.071	2.193	2.385	815	456	8.368
2020[c]	1.413	1.067	2.169	2.405	906	525	8.484

Vrouwen x 1.000	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
1999[b]	1.425	929	2.475	1.873	648	616	7.967
2000[c]	1.437	924	2.466	1.910	648	627	8.011
2005[c]	1.463	957	2.377	2.105	662	661	8.224
2010[c]	1.430	1.013	2.246	2.289	712	686	8.377
2015[c]	1.389	1.039	2.140	2.345	867	709	8.489
2020[c]	1.356	1.038	2.110	2.358	962	761	8.585

a) Berekeningen hebben zo veel mogelijk plaats gevonden op basis van 5-jaars leeftijdscategorieën.
b) CBS-bevolkingsstatistiek.
c) CBS-bevolkingsprognose 1998 – middenvariant.

Register

1-α-acetylmethadol 211

5-fluorouracil 33-34, 58, 79, 81-83, 85-86, 90-91, 93,

5-lipoxygenase-remmers 326, 330

α-tocoferol 257

α1-antitrypsine 322, 479

A

Abciximab 232, 420

Abecarnil 197

Acamprosaat 205, 210, 214, 221

Acarbose 103, 105

ACE-remmers 12, 105, 116, 225-226, 228-229, 231-234, 236-237, 240, 243, 247, 250-256, 261-263, 269, 357, 525, 531

Aceclofenac 354, 360

Acenocoumarol 278-279

Acetyl-L-carnitine 137

Acetylcholine 129, 131-133, 192

Acetylsalicylzuur: zie Asperine

Actieve immunisatie 458

Actieve Specifieke Immunotherapie 79, 86

Activators of Non-Genomic Estrogen-Like Signalling (ANGELS) 398-399

Acute bronchitis 331

Acute stress-stoornis 189-191

Acuut myocardinfarct 243, 254

Adenocarcinoom 54, 69, 530

Adenosine-antagonisten 327

Adriamycine 64

Aerosolen 463

AGE-breakers 109

Agorafobie 190, 192, 200

Agranulocytose 153, 524-525, 529

AIDS 38, 297, 451, 479-480, 485, 507, 544, 561

Albendazol 514

Alcoholmisbruik 13, 205, 213-214, 221

Alcoholverslaving 205, 209, 213-215, 218-219

Aldosereductase remmers 110

Aldosteron antagonisten 247, 250

Alendronaat 394, 396, 528

Alfa-glucosidaseremmers 97, 102

Alfacalcidol 396

Alkylerende stoffen 29, 33, 53, 57-59, 61

Alpidem 197

Alprazolam 193, 195-196

Alteplase 231-233

Alvameline 133

Aminofylline 322

Aminoglutethimide 35

Aminoglycosiden 295, 299-300, 525

Aminoguanidine 109

Aminozuur tryptofaan 198

Amiodarone 253

Amisulpiride 154-155

Amitriptyline 171, 175, 181

Amlodipine 229, 232, 523

Amoxicilline 299, 301, 314

Ampalex 133

Amrinone 250

Amyline-analogen 106

Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS) 513-515

Anabole steroïden 35, 389, 392-393, 396

Anafylactische shock 521, 523, 529

Analgetica 208, 210, 376, 532

Anastrozol 35, 42

Androgenen 35, 391

Anemie 57, 154, 479, 493

Angina pectoris 225-227, 229-230, 233, 236, 239, 242-244, 252, 523, 527, 561

Angiogenese remmers 29-30, 37, 43, 49, 67

Angiostatine 37

Angiotensine II-antagonisten 12, 225, 228, 232, 234, 237, 240, 243, 247, 251, 255-256, 261-263, 269, 273, 276

Angststoornis 11, 22, 24, 189-203, 207

Anti-craving middelen 208

Anti-microbiële middelen 455-456

Anti-oestrogenen 29, 34-35, 41-42

Anti-stollingsmiddelen 240, 273, 278-279

Anti-trombine antagonisten 236, 243

Antiaritmica 253

Antibacteriële middelen 303-305, 349

Antibiotica 12, 226, 237, 242, 295-296, 299, 301-302, 304-307, 311-316, 320, 455-456, 525, 560-561

Anticholinergica 322, 325, 329, 339

Anticoagulantia 225, 231-232, 278, 528

Anticonceptiva 560

Antidepressiva 125, 129, 141, 169, 171-177, 179-182, 184-186, 189, 191, 193-196, 198, 201, 205, 212, 497, 545, 550

Antidotum 207

Antigen strategie 483

Antigene variatie 455, 458

Antigenen 350, 357, 455, 457-458, 460-462, 464-469

Antihistaminica 320, 322, 327, 525

Antihypertensiva 105, 110, 125-126, 135, 139, 143-144, 225-226, 228, 233, 235, 240, 496-497

Antileukotriënen 317, 320, 322, 326, 334-335

Antimetabolieten 29, 33, 53, 57-58, 61, 81

Antimitotische cytostatica 53, 57-58

Antimycobacteriële middelen 307

Antioxidantia 126, 136, 282

Antipsychotica 12, 125, 129, 141, 147, 149-154, 157-161, 163-166, 532, 545

Antisense strategieën 427, 471-473, 482, 484-486

Antithrombotica 232

Antitumor-antibiotica 29, 33, 53, 57, 60-61

Antivirale middelen 295, 303-304, 311, 427

Anxiolytica 191, 196-197, 199

Apafant 326

Apoptose modulatoren 38

Arginine vasopressine 256

Ariflo 326, 329

Aromataseremmers 29, 34-35, 42, 49

Artrose 11-12, 22, 24-25, 352, 373-387, 526

ASI (Actieve Specifieke Immunotherapie) 79, 86, 91

Aspirine 83, 91-92, 225-226, 228-232, 235-236, 240, 242-243, 273, 277-280, 285, 291, 378, 493

Astma 12-14, 22, 24, 220, 311, 317-347, 402, 420, 466, 494, 496, 514, 560-561

Atenolol 193, 232

Atherosclerose 225-227, 237, 497

Atorvastatine 228, 232, 235

Atriumfibrilleren 276

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) 212, 549

Auranofine 352, 354

Aurothioglucose 352, 354

Autonome ontwikkelingen 20, 409

Azapironen 196

Azapropazon 354, 378

Azathioprine 352-354

Azitromycine 300-301

Azothioprine 135

B

β-amyloïd peptide 137

β-blokkers 193, 220, 225, 228-233, 235-237, 243, 247, 250, 252-256, 261-263, 269, 273, 276, 496

β-lactam antibiotica 295, 299, 301

β2-sympaticomimetica 321, 324, 328

Baarmoederhalskanker 94, 523, 561

Baarmoederkanker 34, 44, 134

Baclofen 176, 216

Barbituraten 197, 208

Beclometason 324-325

Befloxatone 176

Benzodiazepinen 141, 189, 191-198, 201-203, 205, 208-209, 215, 404, 531, 550

Benzylpenicilline 299, 301

Beroerte 11, 14, 22, 24, 102, 112, 219, 273-294, 496-497

Biguaniden 97, 102-103, 105

Bijwerkingen type A 521

Bijwerkingen type B 495, 521, 526, 529

Bioinformatica 439, 441, 451-452, 492

Bisfosfonaten 12, 373, 380, 384, 389, 391-392, 394, 396-397, 399, 403

Bisoprolol 252-253, 261

Bleomycine 60

Bloedsuikerverlagende middelen 97, 101-102, 105-106, 114, 120-121

Bloedvergiftiging 455, 457

BMR-vaccin 457

Boezemfibrilleren 253

Bof 455, 457, 463, 469

Borstkanker 11-12, 22, 25, 29-52, 87, 91, 94, 134, 393, 479, 498

Bosentan 235, 245

Bradykinine 251

Brofaromine 176, 193

Bromazepam 195-196

Bromocryptine 214

BSE 507

Bucindolol 252

Budesonide 322, 325, 514

Buprenorfine 215-216, 221

Bupropion 176, 212-213, 217, 220, 222, 235, 241, 342, 546, 553

Buspiron 154, 189, 191-192, 196-197, 214

Butyrofenonen 150, 153

C

Calcitonine 397-398

Calcitriol 396

Calcium 282, 389-390, 392, 394-396, 398, 403

Calcium entry blockers 282

Calciumantagonisten 225, 228-233, 236, 243, 250, 273, 276

Calciumcarbimide 205, 209

Calciumkanaal-antagonist 215

Cannaboïden receptorantagonisten 138

Capsaïcine 377

Captopril 232, 251, 253-254

CARA 317-318

Carbamazepine 174, 195

Carbapenems 295, 299, 301

Carbasalaatcalcium 277, 279

Carboplatine 59-64

Caroporide 237

Carvedilol 252-253, 261

CBO-richtlijnen 559

Cefalosporinen 295, 299, 301, 305-307, 314

Cefepim 299, 301

Cefotaxime 299, 301, 314

Cefpirome 299, 301

Cefpodoxime 299, 301

Ceftazidime 299, 301, 314

Ceftriaxone 299, 301, 314

Cefuroxime 299, 301

Celecoxib 135, 352, 354, 356, 368, 376, 378, 384

Cerebrovasculaire aandoening: zie Beroerte

Cevimeline 133

Channeling 523, 527

Chemopreventie 30-31, 39, 42-44, 50, 79, 90-94

Chemotherapie 29-34, 36, 38-43, 47-50, 53, 55-57, 61-62, 65-68, 71, 73-75, 79-81, 83-86, 90, 93-94, 480

Chimaeraplasty 472-473

Chimaeren 473

Chinolinederivaten 352-353

Chlamydia trachomatis 469

Chloorambucil 33

Chloordiazepoxide 195-196, 209

Chloorthalidon 232

Chloroquine 135, 352, 354-355

Choleravaccins 468

Cholesterolsyntheseremmers 228-229, 232

Cholesterolverlagers: zie Cholesterolsyntheseremmers

Cholinesteraseremmers 14, 125, 129-133, 135, 138, 142-144

Chondroïtine sulfaat 373, 379, 383, 385

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 12, 14, 22, 24, 219-220, 311, 317-347

Chronisch vermoeidheidssyndroom 545

Chronische bronchitis 298, 317-318, 321

Chronische Granulomateuze ziekte 479

Ciclosporine 352-354, 356, 537

Cilastatine 299, 301

Ciprofloxacine 300-301, 303

Cisaspride 531

Cisplatine 53, 57-67, 74

Citalopram 133, 172, 175, 179, 192

Claritromycine 300-301, 306, 441

Clavulaanzuur 299, 301, 314

Clinafloxacine 306

Clinical trial 522, 529

Clobazam 195-196

Clomipramine 171-172, 175, 193-196, 198

Clonazepam 193-194, 198

Clonidine 211

Clopidogrel 225-226, 229-232, 236, 242-243, 273, 277, 279, 284, 291, 420

Clozapine 150-155

Cocaïnevaccins 205

Cocaïneverslaving 219, 221

Cochrane 559, 562

Colecalciferol 396, 403

Collagenase remmer 379

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) 23, 432-435

Colorectale carcinoom: zie Dikke darm- en endeldarmkanker

Combinatievaccins 455, 463, 470

Combinatoriële chemie 431, 439-443, 445, 452

Conjugaatvaccins 455, 457, 465

Consumptiegeneigdheid 541-542, 547, 550, 553, 556

Coronaire hartziekten 11-12, 14, 22, 24-25, 112, 225-245, 254, 409, 419-422

Corticosteroïden 109, 220, 320, 324-325, 328, 333, 335, 344-345, 355, 373, 376-377, 379, 383, 389, 391-392, 394, 403, 525-526

Corticosteronen 198

Corticotropin releasing factor 177

Cortisol 198

COX-2 remmers 12, 83, 94, 125-126, 135, 143-144, 226, 237, 349, 351-352, 362, 368, 373, 376, 378, 383-386, 421, 439, 451

Crataegus preparaten 539

CRF-analogon 177

Cromoglicinezuur 320, 322

Cumarinederivaten 273, 278

CVA: zie Beroerte

Cyclines 68

Cyclofosfamide 33-34, 40, 58, 61, 64, 135, 352-354

Cyclosporine 36, 325, 494

Cystische fibrose 307, 392, 478-480, 513-515

Cytokine agonisten 349

Cytomegalovirus 237, 458, 469, 485

Cytostatica 29, 32-33, 53, 56-64, 66, 87, 435, 528

D

Daidzeïne 398

Dalfopristine 307

Daptomycine 307

Darmkanker: zie Dikke darm- en endeldarmkanker

Darmpoliepen 83

Deflazacort 358

Dementie 11, 14, 22, 24-25, 125-146, 207, 397, 439, 561

Demografische ontwikkelingen 21, 118, 162-163 183, 266-267, 289, 292, 336-337, 341-342, 366

Depressie 11, 14, 22, 24, 125-126, 129, 133-134, 141, 147, 169-188, 194-195, 201, 206-207, 212, 214, 541, 549-550, 553, 557

Deptropine 320-322

DES 523, 526, 530-531

Desipramine 171, 175, 195, 212

Dextromoramide 211

Dextropropoxyfeen 211, 378

Diabetes mellitus 14, 22, 97-124, 391, 420, 422

Diacerin 380

Diazepam 195-196, 209

Dibenzepine 175

Diclofenac 351, 354, 376, 378

Difenhydramine 197

Difenylbutylaminen 150, 153

Diflunisal 378

Difterie 455, 457-458, 463, 469

Digoxine 253-255

Dihydropyridine-derivaten 229

Dikke darm- en endeldarmkanker 11-12, 22, 79-96, 479

Diltiazem 229-230, 232

Dipyridamol 277, 279

Dipyridamol-acetylsalicylzuur 277, 279

Disability Adjusted Life Years (DALY's) 22-24

Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's) 351-357, 361, 363-364, 368-370

Disulfiram 205, 209, 214

Diuretica 225, 228, 232, 235, 247, 250-251, 253-255, 273, 276, 398, 404, 496, 523, 526, 528

DKTP-vaccin 457

DNA-diagnostiek 84, 90, 93

DNA-micro-array techniek 29, 39, 48

DNA-vaccins 455, 462-463, 471-473, 487

Dobutamine 250, 253, 265

Docetaxel 33-34, 40, 59, 61-63, 65-66, 73

Dofetilide 253

Donepezil 130, 132

Dopamine antagonisten 154, 216

Dopamine heropnameremmers 169, 173, 176, 180

Dosisaërosol 321

Dosulepine 171, 175

Doxepine 171, 175

Doxorubicine 33-34, 40, 60-61, 64

Doxycycline 300-301, 307, 379

Droloxifen 397

DTP-vaccin 457

Duloxetine 173

Dysenterie 468

E

Echinocandine-derivaten 308

Echinokokkose 513-514

Edrecolomab 86

Efedrine 322

EGF (Epidermal Growth Factor) remmers 36, 67

Eiwitvaccins 465

Elastaseremmers 330

Eltoprazine 154

Emfyseem 311, 317-318, 321, 402, 479

Enalapril 232, 251, 253-254

Endeldarmkanker: zie Dikke darm- en endeldarmkanker

Endometriumcarcinoom 42, 49-50, 393

Endopeptidase remmers 234

Endostatine 37

Endotheline antagonisten 234, 256, 263-264

Eniporide 237

Enkefalines 156

Enoxaparine 230, 232

Enoximone 250

Eperezolid 307
Epidoxorubicine 34
Epirubicine 33, 60
Eplerenone 250, 256
Eprostenol 250, 255
Eptastigmine 133
Eptifibatide 232
Erectiestoornissen 172, 549, 551
Ergocalciferol 396
Erytromycine 300-301, 306
Erytromycylamine 306
Erytropoëtine 509
Escherichia coli 297, 455, 459, 461, 465-466, 468
Estratiene 399
Etanercept 257, 264, 269, 354, 357, 363-364, 368-369, 384, 420
Ethinylestradiol 35
Etidronaat 394, 396
Etodroxizine 197
Etoposide 34, 58-64
European Medicines Evaluation Agency (EMEA) 432-434
Everninomycine 306
Evidence-based medicine 548, 559, 561
Exemestane 35, 42
Exendine-4 107
Exisulind 83

F

Factor V Leiden polymorfisme 493
Fanconi anemie 479
Farmaco-economisch onderzoek 429, 436-437, 518
Farmacon 439-441, 446-448, 450
Farnesyltransferase remmers 30, 36-37, 43, 49, 67
Faropenem 306
Faryngitis 465
Faslodex 41-42, 49
Fenelzine 172, 191, 193
Fenoterol 322, 324
Fenothiazinen 150, 153
Fenprocoumon 232, 278-279
Finasteride 555
Flecaïnide 253
Flesinoxan 176, 197
Flibanserine 176
Flosequinan 250, 255
Flucloxacilline 301
Flumazenil 197
Fluorchinolonen 295, 299-303, 305-307, 312
Fluorescentietechnieken 65, 72
Fluorides 389, 392, 395-396
Fluoxetine 172, 175, 192, 194, 216, 549-551
Flurazepam 209
Flurbiprofen 354, 378
Fluspirileen 153
Fluticason 322, 324-325
Fluvoxamine 172, 175, 192-194, 196, 198
Fobie 189-191, 193-194, 200
Folinezuur 79, 81-83, 85-86
Foliumzuur 228, 353, 546
Fomivirsen 471, 485
Formestan 35

Formoterol 320, 322, 324

Formularia 417, 555, 559

Foropafant 326

Fortical 398

Fosfodiësterase remmers 253, 317, 326

Fotodynamische therapie (PDT) 56, 57

Furosemide 250, 253

Fytotherapeutica 11, 174, 427, 535-540

G

GABA-agonisten 282

Galantamine 130, 132, 142-143

Ganciclovir 480-481

Gastro-enteritis 468

Gatifloxacine 306

Gavestil 283

Gele koorts 455, 457, 468

Gemcitabine 53, 58-63, 65-67, 73

Gemfibrozil 232

Gemifloxacine 306

Gen-geneesmiddel interactie 493-494, 496

Gen-overdrachtsystemen 471, 474-475, 480, 482, 484

Geneesmiddelenvergoedingssysteem 435

Genetic counseling 87, 90

Genetisch-diagnostische testen 559

Genetische polymorfismen 493, 532

Genetische screening 491, 501

Genisteïne 398

Genomics 411, 414, 448, 454, 491-504

Genoomdatabanken 439, 451

Gentamycine 300

Gentherapie 11, 13, 30, 45, 53, 68-70, 205, 217, 226, 237-238, 247, 258-259, 266, 317, 327, 330, 349, 358-359, 373, 380, 384, 418, 427, 471-489, 510, 514-516, 545

Gepiron 176, 197

Ginkgo biloba preparaten 539

Glafenine 523

Glibenclamide 103, 105

Gliclazide 103, 105

Glimepiride 103, 105

Glipizide 103, 105

Glitazonen 106

Glucocorticoïden 198-199, 351, 353-354, 358, 377-378

Glucocorticosteroïden 349, 383

Glucosamine sulfaat 373, 379, 383, 385

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiëntie 493

Glutamine-antagonisten 282

Glutaminesynthese-remmers 282

Glycine 156, 484

Glycopeptiden antibiotica 295, 299, 300, 302, 307

Glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten 225, 226, 230-233, 236, 241, 243

Glycylcyclines 306

Gonorroe 469

Gosereline 35, 42

Granisetron 176, 197

Grepafloxacine 302

Griep 13, 295-296, 302-303, 308, 311, 455-457, 462

Griepvaccinatie 295, 317

H

Haematologische stamcelreïnfusie 41

Haloperidol 150, 152-153, 167-168

Hartfalen 12, 14, 22, 24, 102, 225, 227, 229, 231, 234-235, 242, 247-272, 376, 523, 526, 561

Hartinfarct 102, 225-227, 229-231, 233, 236, 239-240, 242-243, 252, 275, 497, 500, 523, 557, 561

Helicobacter pylori vaccin 468

Hemofilie 479

Heparine 225, 230-233, 236, 242-243, 279

Hepatitis A 455, 458

Hepatitis B 455, 457, 469, 479, 485

Hepatitis C 469

Hersenbloeding 91, 273-274, 281, 285

Herseninfarct 273-283, 293, 523

Hersenkanker 479

Hersenvliesontsteking 455, 457, 464-465

HiB-vaccin 303

High throughput screening 439-440, 446-447

HIV-proteaseremmers 451

HIV-vaccin 469

HMG-CoA-reductaseremmers 228

Hoge bloeddruk 227, 234, 273, 276, 496, 527, 557, 561

Homeopathische middelen 547-548

Hondsdolheid 457

Hormonale therapie 29, 31-32, 34-35, 41-42, 47-48

Hormone Replacement Therapy 125, 134, 392

Hormoonsubstitutie-therapie 546

HRT 125, 134, 141-144, 392-393

Humaan-genoom-project 439, 448, 454, 487, 505-506

Huperizine A 133

Hyaluronzuur 373, 379, 383, 385, 387

Hydralazine 252

Hydrochloorthiazide 250, 253

Hydrochlorothiazide 232

Hydrocortison 35

Hydroxychloroquine 135, 352-355

Hydroxyzine 196-197

Hypercalciurie 398

Hypercholesterolemie 228, 240, 276, 479

Hypericum perforatum preparaten 174, 539

Hyperinsulinemie 99

Hyperlipidemie 100, 276

Hypertensie 99-100, 102, 129, 141, 173, 225-228 233-234, 240-241, 243, 248, 254, 274, 276, 287, 353-354, 376-377, 420, 496-497

Hypnotica 197, 203

I

Ibandronaat 399

Ibogaïne 216

Ibopamine 250, 252, 254-255

Ibuprofen 351, 354, 376, 378

Idebenone 136

Idoxyfen 397

Ifosfamide 33, 58, 61-64, 76

Imidazenil 197

Imipenem 299, 301

Imipramine 171, 175, 193, 195, 201

Immunogeniteit 457, 460, 481

Immunosuppressiva 109, 135, 325, 352-354

Immunotherapie 49, 69, 79-81, 86, 91, 93, 471, 480, 487

Impotentie 541, 549, 551, 553

Incandronaat 399

Indometacine 354, 378

Infecties maag-darmkanaal 468

Infectieziekten 11, 295-296, 316, 427, 455-470, 479-480, 485, 528

Infertiliteit 33, 561

Infliximab 354, 357, 363-364

Influenza 297, 304, 311, 328, 458, 466-467

Influenzavaccinatie 304, 311, 323, 467

Inhalatie-corticosteroïden 317, 320-321, 325

Insuline aspart 105

Insuline lispro 105

Insuline sensitizers 97, 102

Insuline-analogen 97, 104-105, 107, 121

Integrins 327

Interleukine 1 (IL 1) remmers 353, 356-357, 373-374, 379

Ipratropium(bromide) 322, 324, 329, 339

Ipriflavone 397

Iproniazide 172

Ipsapiron 176, 197

Irinotecan 33, 59, 66, 79, 82, 85, 90-93

Isoflavonen 398

Isoniazide 494

Isoprenaline 322

Isosorbidedinitraat 232

Isosorbidemononitraat 229, 232

K

Kava-kava preparaten 539

Ketazolam 195-196

Ketoprofen 354, 378, 523

Ketotifen 320-322

Kiembaan gentherapie 471-473, 486-487

Kinkhoest 455, 457-458, 463, 466, 469

Kleincellig longcarcinoom 53-61, 64, 66, 70-71

Kostenconsequentie-analyse 437

L

Lazabemide 136

Lazaroïden 136

Lead optimization 439-440

Lecithine 129, 131

Leflunomide 352-354, 360

Letrozol 35, 42

Leukotriënen 330, 334

Leumedinen 349, 358

Leverkanker 479

Levofloxacine 299-301

Levormeloxifen 397

Lexipafant 326

Librium 196

Ligand 216, 439-442, 446-477, 450-455

Linezolid 305, 307

Linopirine 131

Lipopeptiden antibiotica 307

Lipoxygenase-remmers 326

Lisdiuretica 250, 254

Lisinopril 232, 251, 253-254

Lithium(zouten) 174-175

Longcarcinoom: zie Longkanker

Longembolie 35, 44, 291

Longkanker 12, 22, 53-78, 91, 219, 479

Longontsteking 12-13, 22, 25, 295-316, 427, 455, 457, 466

Lorazepam 193, 195-196

Losartan 232

Low-dose spiral computed tomography 53, 65, 72, 75

Lubeluzol 283

Luchtweginfecties 306, 319, 364, 465-467

Luchtwegverwijders 317, 320

M

Maagbloeding 524-525

Maagzweer 376, 560

Macritonin 398

Macrolide antibiotica 302, 305-306

Magnesium 231, 233, 237

MAO-remmers 169, 175, 180, 191, 193, 216, 220

Maprotiline 171, 175

Marimastat 67

Matrix metalloproteïnase remmers: zie MMP's remmers

Mazelen 455, 457, 463, 469

Mecamylamine 216-217, 224

Medazepam 195-196

Medicalisering 126, 139, 383, 543, 546, 553, 556-558

Medicatiefouten 521, 529

Medroxyprogesteron-acetaat 35

Mefloquine 525, 531

Megestrolacetaat 35

Meidoorn preparaten 539

Melatonine 215

Melfalan 33

Meloxicam 354, 378

Memantine 133

Meningitis vaccin 463

Meningokokken vaccin 463

Meprobamaat 196-197

Meropenem 299, 301

Mesna 63-64

Mesylaat 136

Methamfetamine 212

Metenolon 35

Metformine 105

Methadon 205, 211, 219

Methotrexaat 33-34, 58, 61, 135, 325, 352-354, 356-357

Methylfenidaat 212, 549

Methylprednisolon 377-378

Metoprolol 232, 252-253

Metrifonaat 133

Mianserine 173-175

Mibefradil 527-528, 531

Miglitol 103, 105

Migraine 555

Milacemide 156

Milameline 133

Milnacipran 176

Milrinone 250

Minocycline 300-301, 357

Mirtazapine 174-175

Misoprostol 351

Mitomycine 33, 60-63

Mitose remmende cytostatica 29, 33

Mitoxantron 33

MMP's-remmers 37, 356-357,373, 379, 384

Moclobemide 172, 175, 191, 193

Molecular modelling 441, 450

Mometason 325, 328, 333

Monoamineoxydase remmers: zie MAO-remmers

Monoklonale antistoffen 79, 86

Monofluorofosfaat 396

Monoklonale antilichamen 327, 330, 349, 357, 422

Montelukast 322, 326, 332, 334, 346

Moraxella catarrhalis 316, 466

Morfine 210, 535

Mitose remmende (antimitotische) cytostatica 29, 33, 53, 58, 61

Moxifloxacine 306

Mucolytica 330

Multiple sclerose 561

Muscarine M1-receptor (ant)agonisten 133, 329

Myocardinfarct 225-227, 231, 233, 236, 242-244, 248, 252, 254-255, 262, 291

N

Nabumeton 352, 354, 378

Nafedodride 154

Nalmefen 214

Naloxon 207, 210, 215, 221

Naltrexon 205, 210-211, 213-216, 221

Nandrolon 35, 393, 396

Naproxen 354, 376, 378

Nateglinide 106, 123

Natriumcromoglycaat 324

Natriumfluoride 396

Natriumvalproaat 195

Nedocromil 320, 322

Nefazodon 173, 175, 179

Neuraminidaseremmers 295, 303, 311

Neuropeptide (ant)agonisten 177

Neuroprotectiva 273, 279-280, 282, 288, 291-292

NHG-standaarden 416, 559

Nicergoline 138

Nicotinamide 109

Nicotine antagonisten 205

Nicotinehoudende preparaten 205, 212, 220, 222

Nicotinevaccin 217

Nicotineverslaving 217-218, 221

Niet-kleincellig longcarcinoom 53-56, 58-63, 65-71, 73, 75

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen: zie NSAID's

Nifedipine 215, 229-232

Nitraten 225, 229-232, 236, 243, 252, 254

Nitroglycerine 229, 232

Nitroimidazol analoga 307

Nitroimidazopyranen analoga 307

Nomifensine 175

Non-sulfonylureumderivaten-preparaten 107

Noötropica 131

Noradrenaline heropnameremmers 173, 180

Nordazepam 195-196

Nortriptyline 171, 175

NSAID's 83, 91, 94, 135, 351-352, 354-357, 359, 362-363, 368, 373, 375-378, 383-386, 531

O

Obsessieve-compulsieve stoornis 189-191, 194, 196, 198, 200

Oestradiol 35, 393

Oestradiolvaleraat 393

Oestrogeen-therapie 125-126

Ofloxacine 300-301

Olanzapine 151-153, 168

Oligonucleotiden 155, 473, 482-484, 486

Oligosaccharide antibioticum 306

Omapratilaat 234, 241, 256, 258

Omeprazol 351, 383, 554

Onbedoelde effecten 11, 521-533

Ondansetron 154, 176, 197, 214

Ongewenste effecten 495, 521-533

Ontstekingsremmers 11-12, 91, 125, 131, 134-135, 138, 141-143, 242, 317, 319-321, 333, 344-345, 349-350, 362-363, 368, 370, 373, 384

Opiaat antagonist 210

Opiaatverslaving 210-211

Opipramol 175

Orlistat 107, 235, 241

Ornithine transcarbamylase deficiëntie 479

Orphan drugs 11, 416, 427, 431, 499, 505-519

Orphan patients 491, 499

Oseltamivir 311

Osteopenie 390, 400, 402-403

Osteoporose 11-13, 22, 24-25, 41, 134, 354, 377, 389-408, 435, 561

Oxaliplatine 66, 79, 82, 85, 90, 92-93

Oxatomide 322

Oxazepam 193, 195-196

Oxazolidinones 305

P

Paclitaxel 33-34, 40, 59, 61-66, 73

PAF-antagonisten 326, 334

Pancreaskanker 479

Paniekstoornis 189-193, 196, 198, 200-202

Paracetamol 351, 375-376

Parasympathicolytica 320, 322

Parecoxib 378

Paroxetine 172, 175, 182, 192-196, 198

Passieve immunisatie 455, 458

Patient Taylored Medicine 29, 40

Patiëntenorganisaties 434, 499, 505, 510-512, 514-515, 518, 553, 560

Penems: zie Carbapenems

Penicillamine 352-355

Penicillinen 295, 299, 301, 307

Pentasaccharides 236

Pentoxifylline 257

Peptide antibiotica 295, 307, 312

Peptide vaccinatie 86, 460

Peptide-antigenen 460

Peptidomimetica 460

Personalized medicine 492, 503, 532

Pharmacogenomics 11, 449, 491-504
Physostigmine 131, 133
Phyto-oestrogenen 398
Pimozide 150, 153
Pindolol 198
Pioglitazone 106
Pipamperon 153
Piroxicam 354, 378
Plaatjesaggregatieremmers 240, 273, 277, 279, 285
Plasmide 69, 476
Platelet Activating Factor-antagonisten: zie PAF-antagonisten
Plaveiselcelcarcinoom 54
Pneumokokkenvaccin 303
Pneumonie: zie Longontsteking
Polio-vaccin 457
Polysaccharide vaccin 312
Postmarketing surveillance 464, 495, 522
Posttraumatische stress-stoornis 189-191, 194
Pramipexol 154
Pranlukast 326
Pravastatine 228, 232
Prazepam 195-196
Prednisolon 358, 392
Prednison 135, 353, 377
Preventiestrategieën 557-558
Prinomastat 67
Progestagenen 35, 393, 396
Proglumide 156
Propentofylline 136-137
Propionyl-L-carnitine 258
Propranolol 193, 232
Prostaglandines 359
Protegrins 307
Proteomics 448, 492
Prozac® 549-551
Psychoanaleptica 211
Psychose 149-151, 169, 179-180, 206-207, 212
Pyridyloxazolidinonen 307
Pyrofosfaat 394

Q

Quetiapine 151-153, 157
Quilostigmine 133
Quinidine 253
Quinupristine 307

R

Rabiës 455, 457
Raclopride 154
Raloxifen 41, 44, 49-50, 393, 396, 403
Raltitrexed 81-82
Ramipril 116, 123, 236, 254
Ranitidine 546
Rasagiline 136
Reboxetine 173, 176
Registratiedossier 432-433
Remoxipride 154
Repaglinide 97, 102-103, 105-106, 112, 114
Reproterol 324, 328
Resistent 35, 38, 299, 455-456, 494

Resistentie 29, 36, 66, 98, 295-296, 299, 302-303, 305, 312, 478, 494

Reteplase 233

Retinitis 485

Reumatoïde artritis 11-12, 14, 22, 24, 257, 264, 349-372, 375-376, 378-379, 409, 419-422, 479, 485, 526, 561

Ribozymen (strategie) 483-485

Rijks Vaccinatie Programma 455-456

Riluzol 514

Rimexolon 377

Rimiterol 322

Risedronaat 394, 396

Risperidon 151, 153, 155

Ritalin® 549

Ritanserine 176, 197

Rivastigmine 125, 130, 132-133, 138, 141-143, 434

Rode hond 455, 457, 463, 469

Rofecoxib 135, 352, 356, 368, 376, 378, 384-385

Rofleponide palmitate 325, 328

Rosiglitazone 106

Rotavirus vaccin 468-469

Roxindol 154

RSV-vaccin 460

S

Salbutamol 322, 324

Salmeterol 320, 322, 324

Scenario's 15, 26-27, 409-423, 503, 531, 552

Schadelijke geneesmiddeleffecten 525-526

Schimmelinfecties 295, 308

Schizofrenie 12, 14, 22, 24, 147-168

Sedativa 208

Selectieve (o)estrogeen receptor modulatoren : zie SERM's

Selectieve serotonine heropname remmers: zie SSRI's

Selectins 327

Selegeline 216

Selegiline 136

Sepsis 455, 457, 461, 465-466, 524

SERM's 29, 42, 44, 49, 142-143, 389, 392-393, 396-397

Sertindol 151-153

Sertraline 172, 175, 192, 194

Severe combined immuno deficiency 478-479

Sexueel overdraagbare aandoeningen 469

Sikkelcelanemie 479

Sildenafil 549, 551

Simvastatine 228, 232

Sint-janskruid 174, 537-539

Sitafloxacine 306

Slikgeneigdheid 542, 549

SMARD's 351

SNRI's 169, 173, 175

Sociale fobie 190-191, 193-194, 200

Softenon 434

Somatische gentherapie 471-474, 486

Sparfloxacine 300, 302-303

Specifieke serotonine en noradrenaline heropname remmers: zie SNRI's

Spironolacton 232, 247, 250, 253-256, 261-263, 269

SSRI's 11, 169, 172-175, 179, 189, 191-194, 196, 198, 201-203, 214, 221, 550, 560

Stanozolol 393, 396

Statines 11, 225-226, 228-229, 232, 235, 240-243, 273, 389, 399, 420, 495, 497, 546

Steroïden 35, 325-326, 328-329, 389, 392-393, 396, 443

Stoffenbibliotheken 430-431, 439, 441, 443-445, 450

Streptograminen 295, 301, 305, 307, 312

Streptokinase 231-232, 273, 281, 285

Strontiumranelaat 399

Subreum 357

Substance P receptor antagonist 177

Suikerziekte: zie Diabetes Mellitus

Sulfapyridine 353

Sulfasalazine 352-354, 356

Sulfonamiden 493, 526, 531

Sulfonylureumderivaten 97, 102-103

Sulindac 354, 378

Sumatriptan 555

Suriclon 197

Symptom Modifying Antirheumatic Drugs: zie SMARD's

T

Taaislijmziekte 513, 545

Tacrine 130-132, 498

Talipexol 154

Talsaclidine 133

Tamoxifen 34-35, 41-42, 44, 49-50, 393

Target finding 439-440

Tartronaten 389, 399

Taxanen 29-30, 33-34, 40, 49-51, 58-60

Taxoïden 12, 53, 58-59, 66, 73

Tazobactam 299

TCA's 169, 171-175, 193, 195, 205, 212

Teicoplanine 300-301

Telomerase remmers 29, 38

Telritromycine 306

Temazepam 196

Tenecteplase 233

Tenidap 354-355, 420

Teniposide 34, 59, 61, 63

Terbutaline 322

Terguride 154, 216

Tetanus-vaccin 455-457, 463, 469

Tetracycline 300, 302, 357

Thalassemie 479

Thalidomide 68, 434

Theofyllines 321

Thiamine 209, 215

Thiazide diuretica 232, 398

Thiazolidinedionen 106, 114

Thienyloxazolidinonen 307

Thiënamycinen 299

Thioridazine 150, 153

Thioxanthenen 150, 153

Thrombolytica 232, 273-274, 278-283, 285-287, 291-292

TIA 273, 275-279

Tiaprofeenzuur 354, 378

Tibolon 397

Ticlopidine 230, 232

Tiotepa 33

Tiotropium(bromide) 329, 339

Tipredane 325

Tirapazamine 66

Tirofiban 232

Tissue Plasminogen Activator (t-PA) 273, 281, 285-286

TNF-alpha 12, 247, 257, 264, 349, 357, 361, 363-364, 379-380, 384, 420

Tobramycine 300

Tolbutamide 103, 105

Tolfenaminezuur 354, 378

Tolmetine 354, 378

Topo-isomerase remmers 33, 53, 57, 59, 61, 79, 82

Topotecan 33, 59, 66

Toremifen 41-42, 44, 49

Tramadol 555

Trandolapril 254

Tranquillizers 544, 550

Transfectie 238, 474, 476-477

Transient Ischemic Attack: zie TIA

Tranylcypromine 172, 191, 193

Trastuzumab 36, 43, 51, 67, 74-75, 498

Trazodon 173, 175, 196

Triamcinolon 325, 328, 377

Triazol-derivaten 308

Tricyclische antidepressiva: zie TCA's

Triflupromazine 153

Trimipramine 171, 175

Troglitazon 528

Trombocytenaggregatieremmers: zie Plaatjes-aggregatieremmers

Trombose 35, 44, 50, 225-226, 393, 493

Tropisetron 176

Trovafloxacine 302

Tuberculose 467

Tuberculostatica 172

Tumor Necrose Factor-alpha: zie TNF-alpha

Tyfus 455-457, 468

Tyramine 172, 191

Tyrosine kinase remmers 36

U

Urineweginfecties 465

V

Vaginakanker 523

Valdecoxib 378

Valium 550

Valproaat 174

Vancomycine 300-301, 307

Vasculaire dementie 125-126, 128-129, 135, 137, 139, 141, 143

Vasopeptidase remmers 234, 247, 256, 263-264

Vasopressine antagonisten 247, 256, 263

Vector(en) 155, 462, 468, 471, 474-478, 480-482, 485, 487-488, 515

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) remmers 37, 68, 86

Veiligheid 103, 192, 235, 250, 304, 356, 359, 420, 429, 432, 434, 469, 476, 478, 486, 499, 521-522, 524, 527, 530, 535, 537-539

Velnacrine 131

Venlafaxine 172-173, 175, 181, 195-196, 198

Verapamil 229, 231-232

Vergoedingenpakket 15, 26, 121, 314, 414, 542

Verslaving aan psychotrope stoffen 205-224

Vesnarinone 250, 255

Viagra® 418, 549, 551

Vinblastine 58, 61-62

Vinca-alkaloïden 29, 33, 58

Vincristine 58, 61, 64, 535

Vindesine 58, 61-62

Vinorelbine 33, 53, 58-61, 63, 65-66, 73

Virale vectoren 471, 475-477, 481, 485, 487

Virulentie 295, 313, 457

Vitamine A 136

Vitamine C 136

Vitamine D_2 396

Vitamine D_3 109, 403

Vitamine E 136

Vitamine K 274, 398

Voorschrijfgeneigdheid 541-542, 553, 556, 559-560

Voorspellende geneeskunde 491, 501-502, 558-559, 562

W

Wachtkamergeneesmiddelen 436

Weesgeneesmiddelen 427, 431, 505-519

Weesgenen 449

Wet Geneesmiddelenprijzen 429, 435

X

Xamoterol 250

Xanomeline 133

Xanthinederivaten 320-322

Z

Zacopride 154

Zafirlukast 326

Zalaspiron 176

Zalmcalcitonine 397

Zanamivir 304, 311, 314

Zeldzame ziekten 427, 431, 505-507, 512-518

Ziekte van Alzheimer 125-138, 140-143, 434, 479, 495, 498, 515

Ziekte van Creutzfeldt-Jakob 507

Ziekte van Crohn 257, 264, 513-514

Ziekte van Duchenne 479

Ziekte van Gaucher 479, 509

Ziekte van Hunter 479

Ziekte van Huntington 545

Ziekte van Paget 397

Ziekte van Parkinson 125-126, 479, 515

Ziekte van Pompe 512-515

Ziekte van Wernicke 209

Ziektejaarequivalenten 13-14, 24-25, 98, 111-112 117-118, 147, 156-158, 162-163, 169, 178-179, 182-183, 247, 259-261, 266-267, 273-274, 283-285, 288-289, 317, 331-332, 336-337, 341-342, 349, 359-361, 365-367

Ziektejaren 24, 98, 111, 147, 169, 247, 273, 317, 349

Zileuton 326

Zimeldine 175

Ziprasidon 154

Zoledronaat 399

Zolpidem 197

Zoplicon 197

Zotepine 154

Zuclopentixol 150, 153

Zwangerschapsdiabetes 99