
Alles wat u wilt weten over biologicals

Biologicals hebben de afgelopen jaren voor een doorbraak gezorgd bij de behandeling van patiënten met ernstige chronische ziekten. Voor veel specialisten geldt dat zij vroeg of laat met biologicals te maken krijgen. Op dit moment zijn deze middelen al een onderdeel van de reguliere behandeling voor patiënten met bepaalde maagdarmproblemen, reumatologische aandoeningen, oogafwijkingen, longaandoeningen, huidafwijkingen, neurologische problemen, diverse oncologische aandoeningen, etc. Het indicatiegebied breidt zich nog steeds uit, evenals de beschikbare middelen.

**DOOR PROF. DR. C.L.A. VAN HERWAARDEN,
EMERITUS HOGLERAAR LONGGENEESKUNDE**

Op 19 maart 2010 vond in Maastricht een symposium over biologicals plaats in het Derlon Theater georganiseerd door prof. dr. Marjolein Drent namens de Ild Care foundation samen met de stichting WASOGBAL2011 foundation en prof. dr. Jan Willem Cohen Tervaert, beiden werkzaam in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). Het programma stond in het teken van deze nieuwe ontwikkelingen en behandelmogelijkheden en was bedoeld om medisch specialisten te informeren over de beschikbare middelen, indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen en risico's op infecties. Goede afspraken en het belang van een multidisciplinaire begeleiding van patiënten, die worden behandeld met biologicals, is cruciaal. In deze samenvatting worden een aantal saillante aspecten aan de orde gesteld afgestemd op

een breed veld van geïnteresseerde lezers, zowel patiënten als behandelaars.

De dagvoorzitters waren dr. Tim Jansen, reumatoloog in Leeuwarden en prof. dr. Jan Willem Cohen Tervaert, hoofd afdeling immunologie in het MUMC te Maastricht.



Figuur 1. De dagvoorzitters dr. Tim Jansen en prof. dr. Jan Willem Cohen Tervaert.



Kees van Herwaarden (geboren 25-1-1944) studeerde elektrotechniek aan de Technische Universiteit Eindhoven en vervolgens geneeskunde aan de Radboud Universiteit te Nijmegen. In 1971 behaalde hij het artsenexamen, in 1976 werd hij geregistreerd als internist en in 1978 promoveerde hij. Vervolgens volgde hij de opleiding in de longgeneeskunde en werd in 1978 als longarts geregistreerd. In 1986 werd hij benoemd tot professor in de longgeneeskunde en tot hoofd van het Universitair Longcentrum Nijmegen. Vanaf 2002 was hij decaan van de faculteit der medische wetenschappen en vervolgens tot 2005 voorzitter van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen. Zijn researchactiviteiten waren met name gericht op pulmonale farmacologie, astma en COPD. e-mail: c.vanherwaarden@chello.nl.

Opening

Het symposium werd geopend door prof. dr. Martin Paul, decaan van Faculty of Health, Medicine and Life Sciences van de Universiteit van Maastricht en vice president van de Executive Board van het MUMC+ te Maastricht. Hij is tevens klinisch farmacoloog.



Figuur 2. Prof. dr. Marin Paul.

In zijn inleiding gaf hij aan dat met de komst van biologics ook het aantal therapeutische mogelijkheden

groeide. Het geeft nieuwe uitdagingen, maar heeft ook consequenties. Naast veiligheidsaspecten, wat doen biologics met het immuunsysteem, speelt het kostenaspect ook een belangrijke rol. Het onderzoek bij biologics is nog complexer dan onderzoek naar de traditionele geneesmiddelen, de chemische stoffen. Aan de ene kant wordt de gezondheidszorg steeds complexer, aan de andere kant worden de patiënten steeds assertiever en verwachten de beste behandeling. We zullen dan ook in de komende tijd de therapie dienen te verbeteren en personaliseren. Personalized of wel individualized medicine wordt steeds belangrijker en kan ook worden verbeterd met behulp van de beschikbare kennis vanuit farmacogenomics. We behandelen niet een groep, maar een individu.

Biologicals

Prof. dr. Jan van de Winkel van de afdeling immunologie van het UMC Utrecht gaf in zijn voordracht een overzicht van de ontwikkeling van biologics en de behandelingsmogelijkheden.



Figuur 3. Prof. dr. Jan van de Winkel.

Tot de biologicals worden velerlei soorten middelen gerekend die als gemeenschappelijk kenmerk hebben, dat ze geproduceerd of geëxtraheerd worden uit een biologische bron. Momenteel zijn meer dan 250 biologicals op de markt in diverse vormen, zoals recombinant bloedproducten, monoklonale antistoffen, hormonen, groeifactoren, cytokines en vaccins. Biologicals worden bij velerlei ziekten toegepast. Voor de algemene beeldvorming volgen enkele voorbeelden. Bekende toepassingen van biologicals zijn: rituximab een monoclonale antistof bij de behandeling van het Non-Hodgkin lymfoom en infliximab bij reumatoïde artritis en andere ontstekingsziekten, erythropoëtiene een groeifactor dat de aanmaak van erythrocyten bevordert en toegepast wordt bij bloedarmoede maar ook bekend is als doping in de sportwereld, insuline voor de behandeling van diabetes, menselijk groeihormoon effectief bij groeiachterstand bij kinderen, follikelstimulerend hormoon (FSH) een behandelmogelijkheid bij onvruchtbaarheid en het cytokine interferon ondermeer toegepast bij sepsis.

Indrukwekkend in het afgelopen decennium zijn de ontwikkelingen van monoklonale antistoffen, die toegepast in diverse behandelingschema's een doorbraak gaven bij meerdere indicaties. De toepasbaarheid bevat een brede range van aandoeningen zoals kanker, chronische inflam-

matoire ziekten, afstotingsreacties bij transplantaties en bij infecties. Monoklonale antistoffen (mAbs) zoals trastuzumab, rituximab en infliximab zijn specifiek werkzame therapeutica die een significante en langdurige klinische verbetering kunnen bewerkstelligen. Ondanks deze aanzienlijke vooruitgang is er voldoende ruimte voor verdere verbeteringen. Er zijn subgroepen van patiënten die niet of onvoldoende op deze antistofbehandeling reageren. Het onderzoek naar biomarkers heeft aangetoond dat behandelresultaten afhankelijk kunnen zijn van de expressie en de situatie van targetmoleculen, waardoor bepaalde biomarkers voorspellende waarde hebben voor het gewenste resultaat van de behandeling. Antistoffen kunnen op diverse wijzen aangrijpen zoals door binding aan cellulair gebonden targetmoleculen, door neutralisatie van vloeibare targets als cytokines of beïnvloeding van de ligand-receptor interactie en zodanig het celmetabolisme beïnvloeden. Evenals andere therapeutische eiwitten kunnen deze antistoffen immunogeen zijn en ook weer een immunologische anti-antistof reactie op gang brengen waardoor bijwerkingen ontstaan en het gewenste resultaat van de behandeling met de geïnjecteerde antistof wordt geneutraliseerd. De eerste monoklonale antistoffen werden ontwikkeld bij muizen en soms bij ratten en veroorzaakten frequent tot zelfs ernstige anafylactische reacties. Met intensief onderzoek en door verdere ontwikkeling van de biotechnologie kunnen de laatste jaren volledig humane antistoffen worden geproduceerd. Hierbij wordt veelal gebruik gemaakt van transgene muizen waarbij de muis antigenen in de geproduceerde antistof zijn geïnactiveerd.

Het zal duidelijk zijn dat de ontwikkeling van werkzame uiterst specifieke humane antistoffen tegen specifieke targets nu mogelijk is door jarenlang intensief wetenschappelijk onderzoek van celsystemen en celbiologie. Bovendien zijn specifieke antistoffen slechts effectief bij bepaalde ziektes waar het specifieke target een bepalend

rol vervult. Dit alles maakt dat de ontwikkeling en productie van deze therapeutische monoklonale antistoffen ontzettend duur zijn en slechts bij kleine groepen patiënten kunnen worden toegepast. Bij een kleine "markt" zal de antistof ook op langere termijn duur blijven. Het moge ook duidelijk zijn dat deze ontwikkeling van grote invloed is op het budget van de gezondheidszorg. Hierop wordt later in de discussie nog teruggekomen.

Infectieziekten en biologicals

Prof. dr. Roel Coutinho, directeur van het RIVM, gaf een presentatie over opduikende infectieziekten waarbij hij speciaal aandacht schonk aan de mogelijke rol van biologicals bij de beïnvloeding van de afweer bij de gastheer.

De afgelopen eeuwen is het voorkomen van infectieziekten in Nederland drastisch verminderd en ook zijn ziekten (vrijwel) uitgebannen door hygiënische maatregelen vaak afgedwongen door gezondheidswetten en wetten tegen besmettelijke ziekten. Men denke hierbij aan cholera, pokken, roodvonk, difterie en tuberculose. Als doodsoorzaak in Nederland is een infectieziekte relatief zeldzaam maar er zijn maatschappelijke factoren die hierop invloed kunnen hebben dus waakzaamheid blijft geboden. Factoren hierbij kunnen zijn de groei van de populatie, het maken van grote verre reizen, wereld-



Figuur 4. Prof. dr. Roel Coutinho.

klimaatverandering, oorlogen en sociale onregelde toestanden, het ouder worden van de bevolking, toegenomen gevoeligheid voor infecties door HIV en immunosuppressie, onjuist gebruik van antibiotica en bij bioterrorisme. Als voorbeelden van infectieziekte waar de afgelopen tijd veel om te doen was en het belang voor de volksgezondheid in het geding was, werd kort ingegaan op enkele voorbeelden zoals de Mexicaanse griep, de BSE epidemie in het Verenigd Koninkrijk in de jaren 90, het voorkomen van resistente stafylococci bij varkens en varkenshouders en momenteel de Q-koorts epidemie veroorzaakt door besmette geiten in Brabant.



Figuur 5. Door de grote concentratie van geiten creëren we zelf een vorm van bioterrorisme.

Duidelijk is dat de interactie tussen mens en dier een onvoorspelbare rol invult bij het ontstaan van infectieziekten bij mensen en de verspreiding hiervan en de gevolgen voor de volksgezondheid. Gezien het focus op biologicals in dit symposium wees prof. Coutinho op de mogelijk verhoogde gevoeligheid voor infecties bij patiënten behandeld met biologicals, zoals met TNF- α -blokkers. In hoeverre dit consequenties kan hebben voor de volksgezondheid is vooralsnog onduidelijk.

De conclusies van deze voordracht waren dat opduikende infectieziekten vaak zoönosen afkomstig van besmette

dieren zijn. Verhoogde gevoeligheid van de mens wordt vaak genoemd als drijvende factor voor opduikende infecties. Dit is bewezen voor HIV/AIDS. Biologicals kunnen het individuele risico voor infecties verhogen. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het breder gebruik van biologicals consequenties kan hebben voor de volksgezondheid.

Belang biologicals voor de patiënt

Mevrouw dr. Els Borst-Eilers sprak als voorzitter van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK). Haar voordracht ging over de betekenis van biologicals voor de behandeling van kanker waarbij zij met nadruk aandacht besteedde aan het belang van de patiënt.



Figuur 6. Mw. dr. Els Borst.

De klassieke behandeling bij kanker kent drie mogelijke vormen van aanpak. Allereerst de chirurgische behandeling, gericht op het lokaal verwijderen van de tumor, de radiotherapie evenzo gericht op het lokaal uitschakelen van de tumor en de chemotherapie die in het algemeen bij uitgebreide of uitgezaaide tumorgroei wordt toegepast en door het hele lichaam gaat met als gevolg algemene bijwerkingen. De medicamenteuze therapie kent globaal drie mogelijke vormen, de hormonale therapie, immunotherapie en de chemotherapie met cytostatica gepaard gaand met algemene bijwerkingen.

De nieuwe behandelmogelijkheden met biologicals bieden nieuwe dimensies. Biologicals zijn specifiek gericht tegen de “driving factors” van de tumorcel en hebben daarmee meer het karakter van lokale therapie. Deze biologicals zijn ontwikkeld op basis van de inzichten in de biologie van de tumorcel, gericht tegen een specifiek target om de tumorcel aan te pakken waarbij belangrijk is dat dit target geen essentiële rol heeft in de gezonde cellen. Er zijn momenteel 2 typen biologicals die bij kanker worden toegepast: de monoklonale antistoffen bij tumoren van de mamma, darm, long en nier en de kinasenremmers bij tumoren van long, darm, nier en lever. Ze worden toegepast als monotherapie of in combinaties van biologicals of samen met cytostatica. Het effect dat bereikt wordt met deze therapie “op maat” is een evidente levensverlenging en een verbetering van de kwaliteit van leven. Voorbeelden hiervan zijn: trastuzumab bij het mammacarcinoom met overexpressie van Her-2/neu gen in tumorcellen, cetuximab bij darmkanker van cellen zonder mutatie Kras gen en erlotinib bij longkanker met mutatie van de EGF-receptor. Problemen die kunnen optreden bij kankerpatiënten behandeld met biologicals, doen zich voor in de vorm van bijwerkingen. Dit treedt met name op bij gebruik van kinasenremmers. Voorspellende testen voor biomarkers zijn nodig om het resultaat van de behandeling te voorspellen in het belang van de patiënt en gezien de relatief hoge kosten.

Het lange en dure ontwikkelingstraject van in het algemeen zo'n tien jaar en de beperkte doelgroep maken dat het product duur is en op termijn niet snel goedkoper kan worden. Voor dure geneesmiddelen bestaat in Nederland een beleidsregel die voorziet in een vergoeding aan het ziekenhuis van 80% van de geneesmiddelprijs bovenop het ziekenhuisbudget, als voldaan wordt aan de volgende voorwaarden: Het middel moet voor deze indicatie zijn geregistreerd, het College voor Zorgverzekeringen moet een positief oordeel afgeven hebben over de meerwaarde

van het middel en indien er een kostendrempel van minstens 5% van het geneesmiddelenbudget van het ziekenhuis wordt overschreden. De NFK hanteert het volgende standpunt. Goedkoop waar het kan, duur waar het moet. Gelijke patiënten hebben het recht op een gelijke behandeling. Om dit te realiseren moet de 80% vergoeding omhoog naar 100%.

Als plan van aanpak bracht mevrouw Borst het volgende voorstel in om de beschikbaarheid van de dure biologicals voor patiënten te garanderen. Overleg dient al in een vroeg stadium plaats te vinden met alle betrokken veldpartijen: behandelaars, regulerende organisaties, patiëntenverenigingen en de producent. In dit overleg moet men de meerwaarde van een nieuw middel inschatten met afwegingen van de levensverlenging en kwaliteit van leven versus de kosten met als doel te bepalen al dan niet verder te gaan. Bij verder gaan moeten dan prijsafspraken worden gemaakt op basis van de performance van het product en zonodig kunnen er afspraken worden gemaakt over klinische studies in groter nationaal of internationaal verband. Het voorstel van de NFK alsmede het voorstel voor het plan van aanpak vormden de basis voor de paneldiscussie.

Casuïstiek

Prof. dr. Marjolein Drent voerde een gesprek met een ervaringsdeskundige de heer Harmen Wenselaar.



Figuur 7. Impressies uit de zaal.



Figuur 8. De heer Harmen Wenselaar en prof. dr. Marjolein Drent.

Hij vertelde helder wat het voor hem betekent om sarcoidose te hebben en wat dat sociaal en maatschappelijk voor hem en zijn gezin voor gevolgen heeft gehad. Zijn kwaliteit van leven was dusdanig aangetast dat hij niet meer normaal kon functioneren en hij leefde bij de dag. Nadat hij gestart was met de behandeling met biologicals (anti-TNF- α therapie in de vorm van Infliximab en later Adalimumab) is hij enorm opgeknapt, kan hij meer en belangrijker: hij maakt weer plannen en kijkt weer naar de toekomst (zie een uitvoerig verslag van zijn verhaal op pagina 6-8 van dit tijdschrift)

Biologicals: uitkomst voor de patiënt, maar wie betaalt de prijs?

De paneldiscussie met dit thema vond plaats onder voorzitterschap van Felix Rottenberg die zichzelf positioneerde als geïnteresseerde patiënt.

Verder waren als deelnemers aanwezig: drs. Guy Peeters, (voorzitter van de raad van bestuur van het Maastricht UMC), drs. Joop Hendriks (voorzitter van de raad van bestuur van het Bronovo ziekenhuis Den Haag, voormalig medisch directeur van AGIS), drs. Joël Gijzen (medisch directeur care CZ Tilburg), dr. Els Borst, dr. Bart van der Lelie (directeur Nederland, Schering-Plough), drs. Patrick Kruger (senior beleidsmedewerker vergoedingen en doelmatigheid van het ministerie van VWS) en dr. Julius van



Figuur 9. Felix Rottenberg.

Dam, ziekenhuisapotheker en adviseur Menzis. Het uitgangspunt was de laatste dia van de presentatie van mevrouw dr. Els Borst waarin ze een aantal zaken aan de orde stelde van belang voor het beantwoorden van de vraag: 'hoe garanderen we beschikbaarheid dure biologicals?' Een aantal belangrijke aspecten zijn:

- a) in vroeg stadium (fase II) alle partijen om tafel: producent, regulators, clinici, patiënten
- b) inschatten meerwaarde nieuw middel (levensverlenging vs kwaliteit van leven, kosten), met als doel: go vs. no go;
- c) bij een go-beslissing: prijs naar performance afspreken.

Nadat iedere spreker vanuit zijn of haar eigen achtergrond een toelichting had gegeven over de huidige aanpak met dure geneesmiddelen en de problematiek voor de kosten bij de bestaande mogelijkheden om patiënten



Figuur 10. De deelnemers aan de discussie.

volgens hedendaagse inzichten optimaal te behandelen, bleek telkens weer dat deze aanpak vertragingen veroorzaakt en veel drempels oproept. Het gevolg is dat bepaald niet iedere patiënt optimaal behandeld wordt.



Figuur 11a. Dr. Julius van Dam, Drs. Patrick Kruger, Dr. Els Borst, Dr. Bart van der Lelie



Figuur 11b. Dr. Bart van der Lelie, Drs. Joël Gijzen, Drs. Guy Peeters en Drs. Joop Hendriks.

Na een zeer levendige discussie bleek men zich het best in het voorstel van mevr. Borst te kunnen vinden met de aantekening dat een dergelijk voorstel de instemming behoeft van de regering. Mevr. Borst bleek met een brede delegatie van behandelaars en patiënten in overleg te zijn met het ministerie van VWS. Indien de voortgang zou haperen was ze nadrukkelijk van plan de vaste commissie voor gezondheidszorg van de tweede kamer te benaderen. Gezien de demissionaire status van de huidige regering verwachtte ze een onvermijdelijke vertraging in dit

proces van overleg, maar hoe dan ook was ze standvastig van plan om deze zaak in het belang van de patiënt verder te brengen.

De middag werd afgesloten door prof. dr. Chris van Weel, hoogleraar huisartsengeneeskunde aan de Universiteit van Nijmegen.



Figuur 12. Prof. dr. Chris van Weel.

De titel van zijn voordracht was: 'Een ziekenhuisopname in 1918 geïllustreerd door Isaac Israël'. Isaac Israëls (1865 - 1934) werd op de laatste dag van 1918 in het Haagse Zuidwal ziekenhuis opgenomen voor een operatie aan zijn voeten. Gedurende zes weken was de impressionist vervolgens aan zijn ziekenhuisbed gekluisterd. De druk om te tekenen en schilderen bleef onverminderd bestaan, hoewel hij als schilder 'de straat als zijn atelier' beschouwde. Aan de opname herinnert een schetsboek (van den Nieuwenhof M (met een bijdrage van C. van Weel). Isaac Israëls in het ziekenhuis. Nijmegen, BnM Uitgevers, 2006), dat een aardig beeld geeft van het ziekenhuis aan het begin van de 20e eeuw. Het geeft ook de invloed van het ziek en gehandicapt zijn op het artistiek functioneren weer: straat taferelen en café scènes werden vervangen door verpleegkundigen aan het bed. Dat 'handen aan het bed' meer inhield dan louter fysiek-instrumentele zorg, blijkt uit de wijze waarop de verpleegkundigen poseren:

bij het maken van een praatje, het uitvoeren van verstelwerk aan het beddengoed, of het spelen van een partijtje schaak. Het schetsboek bleef gesloten op zijn atelier, waar het na het plotseling overlijden van Israëls op 7 oktober 1934 tot de inventaris behoorde. In 2007 werden twee tentoonstellingen gewijd aan het schetsboek, in Nijmegen en Den Haag, waarbij het ook werd gerestaureerd. Momenteel is het schetsboek in bruikleen in het museum Het Valkhof in Nijmegen.

Tenslotte werd het symposium afgesloten door prof. dr. Marjolein Drent. Zij bedankte de sprekers, deelnemers aan de discussie en de voorzitters, evenals de sponsors en de directie van het Derlontheater. Ze riep alle deelnemers op in juni 2011 naar het tiende wereldcongres van de WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) te komen.

Foto's: Jean-Pierre Geusens. email: info@focuss22.nl.