

Farmaceutisch onderzoek in Nederland

Marian van Opstal

Bèta Communicaties, Den Haag.

Correspondentie: betacom@planet.nl.

KERNPUNTEN

- Farmaceutisch onderzoek aan Nederlandse universiteiten richt zich steeds meer op complexe ziekten en complexe geneesmiddelen.
- Kleine en middelgrote bedrijven nemen de farmaceutische R&D over van de grote industrieën.
- In de openbare farmacie komt, naast farmaceutische patiëntenzorg, het farmaceutisch praktijkonderzoek tot bloei.
- Klinisch onderzoek wordt steeds vaker geïnitieerd door ziekenhuis-apothekers.
- Binnen het Nederlandse farmaceutisch onderzoek versterken en ondersteunen de verschillende richtingen elkaar.

Inleiding

Het farmaceutisch onderzoek omvat een immens terrein rondom het geneesmiddel. Het onderzoek is gericht op het hele traject 'molecuul → medicijn → mens': fundamentele research, ontwikkeling, productie, formulering, (pre)klinisch onderzoek, registratie, prescriptie, toepassing/gebruik en patiëntenzorg/medicatiebegeleiding. Apothekers en farmaceuten zijn betrokken bij al deze facetten. Dat kan zijn als farmaceutisch wetenschapper, als apotheker-onderzoeker, als openbaar apotheker, als ziekenhuisapotheker of als industrieapotheker. Dit artikel geeft een overzicht van het farmaceutisch onderzoek in Nederland, verdeeld in vier gebieden: wetenschap, industrie, openbare farmacie en ziekenhuisfarmacie. Farmaceutisch onderzoek is binnen elk van de vier velden relevant en noodzakelijk.

In de hoofdtekst geven deskundigen hun visie op trends en ontwikkelingen in de verschillende farmaceutische onderzoeksgebieden. Bert Leufkens (wetenschap) schetst met een helikopterblik het huidige farmaceutische onderzoek en belicht de complexiteit van de nieuwe generatie geneesmiddelen. Het wetenschappelijk onderzoek levert de bouwstenen voor nieuwe medicijnen, maar die kunnen alleen door multidisciplinaire samenwerking en door bundeling van kennis worden ontwikkeld tot succesvolle geneesmiddelen. Ton Rijnders (industrie) belicht het groeiend succes van de 'nieuwe' farmaceutische bedrijvigheid. Aan de hand van voorbeelden laat hij zien hoe farmaceutische researchactiviteiten verschuiven van de 'big pharma' naar het jonge midden- en kleinbedrijf in de *life sciences*. Marcel Bouvy (openbare farmacie) bespreekt de rol en het belang van de farmaceutische patiëntenzorg. Hij laat zien dat farmaceutisch praktijkonderzoek een steeds

ABSTRACT

Pharmaceutical research in The Netherlands

Drug development is a matter of bringing together various scientific disciplines. Pharmaceutical research in The Netherlands is described from the viewpoints of universities, pharmaceutical industry, community pharmacy and clinical pharmacy. These fields and related disciplines all contribute to application of the right drug in the right patient, with the right dosage and the right administration form, on the right moment with the right information, to achieve the right pharmacotherapy and the right usage. In addition to a general overview of trends and developments in pharmaceutical research (multidisciplinary cooperation; emerging small and middle-sized companies; practice research; clinical pharmacy; etc.), three examples are elaborated: oncolytics, therapy compliance and drug therapy in children.

van Opstal M. *Farmaceutisch onderzoek in Nederland*. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2012;6:a1242.

betere wetenschappelijke onderbouwing biedt voor de meerwaarde van de apotheker. Toine Egberts (ziekenhuisfarmacie) vertelt over de steeds belangrijker bijdrage van de klinische farmacie aan wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijk onderzoek genereert nieuwe kennis die weer leidt tot innovaties in de farmaceutische patiëntenzorg.

In de kaders worden drie actuele onderwerpen binnen het farmaceutisch onderzoek belicht: oncologie, therapietrouw en kindergeneesmiddelen. Vertegenwoordigers van de wetenschap, de industrie, de openbare farmacie en de klinische farmacie schetsen elk vanuit hun eigen perspectief het belang van deze onderzoekthema's. De voorbeelden laten zien dat binnen het farmaceutisch onderzoek de verschillende richtingen elkaar versterken en ondersteunen, om uiteindelijk gezamenlijk de ultieme missie te vervullen: het *juiste* medicijn, voor de *juiste* patiënt – in de *juiste* dosering en de *juiste* toedieningsvorm – op het *juiste* moment, met de *juiste* informatie en gebaseerd op *juiste* farmacotherapie en *juist* gebruik.

Een infografiek geeft een schematisch overzicht van het farmaceutisch onderzoek en belangrijke locaties en/of aandachtsgebieden binnen de vier velden: wetenschap (universiteiten), industrie (bedrijven), openbare farmacie, ziekenhuisfarmacie. Het overzicht illustreert de prominente rol van Nederland en laat zien dat farmaceutisch onderzoek in ons land in al zijn facetten vertegenwoordigd is.

Farmaceutisch onderzoek *in Nederland*



Openbare farmacie

Farmaceutische Patientenzorg (FPZ)

Wetenschappelijk praktijkonderzoek in de openbare apotheek is gericht op veilig en effectief gebruik van geneesmiddelen voor de individuele patiënt. Praktijkonderzoek is een vast onderdeel van de opleiding tot openbaar apotheker specialist.

Aandachtsgebieden

Praktijk- en toegepast onderzoek

- Medicatieveiligheid
- Therapietrouw
- Farmacotherapie bij bijzondere groepen (ouderen/kinderen)
- Polyfarmacie en interacties
- Medicatieoverdracht
- Gebruikersgemak (verpakking; pillen breken; slikken)
- Voorlichting

Samenwerkingen

- **WSO:** Wetenschappelijke Sectie Openbaar apothekers (sectie KNMP)
- **PRISMA:** Praktijk Research In Samenwerking Met Apothekers



Klinische farmacie

Speerpunten onderzoek

Infectieziekten, *Nijmegen, Groningen*
 Oncologie, *Amsterdam, Leiden*
 Centraal zenuwstelsel, *Utrecht*
 Kindergeneeskunde, *Amsterdam, Utrecht, Rotterdam*
 Transplantatiegeneeskunde, *Leiden, Utrecht, Rotterdam, Maastricht*

Aandachtsgebieden

Klinisch en toegepast onderzoek

- Klinische farmacologie (PK-PD) inclusief farmacogenetica en radiofarmacologie (dosering, monitoring, effectmeting, biomarkers)
- Medicatieveiligheid (bijwerkingen, risicomanagement)
- Productontwikkeling (toedieningsvormen, kwaliteit van toediening, radiofarmaca, bereidingen)
- Farmaco-epidemiologie (therapietrouw, resultaten interventies, bijwerkingen)
- Klinisch onderzoek (fase 1 t/m 4)

Samenwerkingen

- **NVZA:** Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
- **DCTF:** Dutch Clinical Trial Foundation
- **NFU:** Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra
- **STZ:** Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen



TOEPASSING

Ontwikkeling van effectieve en veilige geneesmiddelen gebeurt in een circulair proces van koppeling en terugkoppeling tussen ontwerp, test en toepassing.

Farmaceutische Wetenschappen



Universiteiten

Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP), **Groningen**
 Centre for Drug Research (LACDR), **Leiden, Amsterdam**
 Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), **Utrecht**
 Centre for Drug Research (LACDR), **Leiden, Amsterdam (VU)**

Aandachtsgebieden

Fundamenteel en conceptueel onderzoek

- Ontwerp: aangrijpingspunten (targets), nieuwe verbindingen (leads) werkingsmechanismen, formulering en toedieningsvormen
- Test: laboratorium- en proefdierenonderzoek, (systeem)farmacologie, (bio)analyse, toxicologie, proteomics, metabolomics
- Toepassing in mensen: klinische farmacologie, farmaco-epidemiologie, wet- en regelgeving, beleid

ONTWERP

Samenwerkingen

FIGON: integraal platform voor innovatief geneesmiddelonderzoek in Nederland

TI Pharma: samenwerking in publiek-private partnerships (PPPs)

TEST

Farmaceutische industrie



Organisaties

High Tech farmabedrijven zijn verspreid over heel Nederland en maken vaak deel uit van de verschillende brancheorganisaties op het gebied van Innovatieve Geneesmiddelen, (medische) Biotechnologie en Life Sciences & Health.

nefarma

nioba

BioFarMind

Dutch Masters

of Life Sciences Health

Aandachtsgebieden

Strategisch en toepassingsgericht onderzoek

- Actieve (nieuwe) verbindingen (formulering, toedieningsvormen)
- Preklinisch onderzoek (veiligheid, effectiviteit, toxicologie)
- Klinisch onderzoek (fase 1 t/m fase 4)
- Industriële productie (grondstoffen, analyse, validatie, proces)
- Registratie
- Marketing
- Farmacovigilantie

Samenwerkingen

- **NIA**: Vereniging van Nederlandse Industrie Apothekers
- **NVFG**: Nederlandse Vereniging voor Farmaceutische Geneeskunde
- **ACRON**: Associatie van Contract Research Organisaties in Nederland

Farmaceutisch onderzoek: een multidisciplinaire aangelegenheid

Bert Leufkens, hoogleraar farmaco-epidemiologie (Universiteit Utrecht) en voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Dankzij ontwikkelingen in de moleculaire biologie en beschikbaarheid van geavanceerde omics-technologieën^a leren we ziekteprocessen begrijpen tot op moleculair niveau. In het geneesmiddelenonderzoek biedt deze molecularisering nieuwe inzichten in potentiële aangrijpingspunten en leads. Dit leidt tot biologicals en complexe moleculen als veelbelovende medicijnen. “Voor succesvolle ontwikkeling en toepassing van deze nieuwe generatie geneesmiddelen is samenwerking noodzakelijk,” betoogt Bert Leufkens: “Moderne geneesmiddelenontwikkeling is vooral een kwestie van verschillende wetenschappen bij elkaar brengen.”

^a De term ‘omics’ verwijst naar de uitgebreide analyse van biologische systemen op basis van genomics, transcriptomics, proteomics en metabolomics. Bij elke omics-subdiscipline horen specifieke instrumenten, technieken, reagentia en software: de omics-technologieën.

Door toename van kennis over werking en veiligheid van geneesmiddelen heeft het farmaceutisch onderzoek de afgelopen decennia grote ontwikkelingen doorgemaakt. Aanvankelijk was de focus vooral gericht op bereiding, analyse, farmacochemie en farmacologie. Daarna kwam de trend naar differentiatie van de verschillende vakgebieden. “In het hedendaagse onderzoek komen alle farmaspecialismen weer samen. Maar dat is nog niet genoeg. Modern geneesmiddelenonderzoek vereist daarnaast inbreng van andere disciplines, zoals moleculaire wetenschappen, biotechnologie, bio-informatica en nanowetenschappen. En voor veilige toepassing in de mens is nauwe samenwerking met de kliniek noodzakelijk,” legt Leufkens uit.

‘Connecting sciences makes medicines work’: zo verwoordt hij het in de dieslezing die hij dit jaar uitsprak ter gelegenheid van de 376e Dies Natalis van de Universiteit Utrecht [1]. Hierin laat hij zien hoe samenwerking tussen verschillende disciplines leidt tot kruisbestuiving en hoe gebundelde kennis van wetenschappers uit academia en industrie uiteindelijk leidt tot iets waar de patiënt wat aan heeft. “En er is nog een andere kant,” vervolgt hij. “Geneesmiddelen werken niet alleen omdat we gezamenlijke zo’n mooi product hebben gemaakt. Ook economische en ethische

ONCOLOGIE

Ontwikkeling en gebruik oncolytica wordt farmaceutisch specialisme

Oncologische patiëntenzorg is een multidisciplinaire aangelegenheid waarbij farmacie en klinische farmacologie onmisbare disciplines zijn. Veilig en effectief gebruik van de huidige generatie oncolytica vereist specifieke farmaceutische en farmacologische kennis. Jos Beijnen (Slotervaartziekenhuis en Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis) bespreekt de toenemende complexiteit van antikankermiddelen vanuit de ziekenhuisfarmacie. Michiel de Vries (Astellas) belicht de ontwikkeling van nieuwe oncolytica vanuit de industrie. Beiden beamen het cruciale belang van intensieve samenwerking tussen universiteit, kliniek-apotheek en industrie voor succesvolle farmacotherapeutische behandeling van kanker. In de toekomst zal de oncofarmacie een apart specialisme worden.

“Een belangrijke spin-off van het moderne oncologische onderzoek is dat we de moleculaire pathologie van kanker nu veel beter begrijpen. Dit heeft geleid tot de ontdekking van vele nieuwe targets en onco-drivers,” vertelt Jos Beijnen, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog en hoogleraar analytische geneesmiddelen toxicologie (Universiteit Utrecht). “Hierdoor kunnen we gericht geneesmiddelen ontwerpen om de ontspoorde biologische processen te herstellen of te remmen.” Als eerste vertegenwoordigers van deze nieuwe generatie biobased oncolytica noemt Beijnen: trastuzumab, een monoklonaal antilichaam voor behandeling van HER2-positieve^d borsttumor, en imatinib, een synthetisch molecuul dat de tumor-

stimulerende signaaltransductieroute remt bij chronische myeloïde leukemie (tabel 1).

De nieuwe oncolytica zijn complexe farmaceutische producten waarbij specialistische kennis nodig is om onder meer protocollen voor klinische studies te kunnen beoordelen. “Niet voor niets zijn ziekenhuis-apothekers en klinisch farmacologen tegenwoordig verplicht vertegenwoordigd in de medisch-ethische toetsingscommissies,” zegt Beijnen, die zelf als eerste ziekenhuisapotheker acht jaar zitting had in de overkoepelende Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). “Met verantwoordelijkheid voor het IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier), toxicologie, farmacokinetisch/farmacodynamische gegevens, farmacogenetica, bloedspiegelmetingen, etc. zijn farmacie en klinische farmacologie een cruciaal onderdeel van het GPC-protocol (Good Clinical Practice). En ook het gebruik van genterapeutica en cellulaire therapieën, die in toenemende mate hun weg naar de kliniek vinden, vereist gespecialiseerde vaardigheden van de ziekenhuisapotheker.”

Apotheek en kliniek

“Ontwikkeling en gebruik van oncolytica zullen nog complexer worden,” voorspelt Beijnen. “Vroeger spraken we van borstkanker. Daarna leerden we specifiek onderscheid te maken, zoals HER2-positieve of HER2-negatieve borstkanker. Nu komen we er steeds meer achter dat vrijwel elke tumor een eigen moleculaire signatuur heeft en dat heeft belangrijke farmacotherapeutische consequenties. We gaan steeds meer in de richting van *personalised medicine*, waarbij vooraf wordt vastgesteld of de tumor een moleculaire opmaak heeft die gevoelig is voor de beoogde therapie.”

^d HER2-positief betekent een verhoogde aanwezigheid van humane-epidermale groeifactorreceptor type 2 (HER2) op het oppervlak van borstkankercellen. Dit kan leiden tot een versnelde groei van de tumor.

aspecten spelen een rol, en maatschappelijke ontwikkelingen en patiëntenbelangen zijn belangrijk.” Alleen de ontwikkeling van een geneesmiddel is niet voldoende. Het gaat ook om vragen als: hoe werkt het in de praktijk, wat vindt de patiënt, waar heeft de medische wereld behoefte aan, wat zijn de kosten en weegt de bereikte gezondheidswinst daartegen op. “In het hedendaags farmaceutisch onderzoek komen geneesmiddelconcept, product-ontwikkeling en gebruikersomgeving samen.”

Complexe moleculen

“Gebaande paden zijn bewandeld en het laaghangende fruit is geplukt. Nu zijn de complexe ziekten aan de beurt,” legt Leufkens uit. Daardoor wordt het onderzoek moeilijker en het traject langer en duurder. Bovendien is de regelgeving streng, volgens sommigen té streng. “Het is een kostbaar proces geworden dat tegelijkertijd steeds minder producten met een duidelijke farmacotherapeutische verbetering oplevert,” weet Leufkens. Wat er op de markt komt staat lang niet altijd in verhouding tot wat er aan geld, tijd en energie in is gestoken. “Misschien omdat we nog niet genoeg begrijpen van ingewikkelde ziekten, misschien omdat de autoriteiten te hoge eisen stellen, misschien ook omdat het klassieke

farmabusinessmodel niet langer voldoet,” noemt hij als mogelijke oorzaken voor de stagnatie in de pijplijn.

“Maar in feite gaat het niet om het aantal nieuwe verbindingen, maar om de door de therapie toegevoegde klinische waarde,” stelt Leufkens. “Het lukt bijvoorbeeld beter om geneesmiddelen gericht in te zetten bij patiënten die daar bewezen baat bij hebben, en er worden doorbraken bereikt bij behandeling van kanker, hart- en vaatziekten, reuma en neurologische aandoeningen. Moderne geneeskunde zou ondenkbaar zijn zonder deze succesvolle ontwikkelingen, maar de moleculen worden wel steeds complexer. Dat zien we sinds de opkomst van de moleculaire biologie, de biotechnologie en de nanowetenschappen.” Deze toenemende complexiteit aan de grensvlakken in farmaceutisch onderzoek en geneesmiddelontwikkeling illustreert Leufkens met de winnaars van de Galenusprijzen van de afgelopen tien jaar (tabellen 1 en 2).

Investeren in kennis

Bij ontwikkeling en toepassing van geneesmiddelen is de relatie met de patiënt steeds belangrijker geworden [2]. “Er zou meer sprake moeten zijn van een hechte binding en een co-evolutie met de gebruikers,” licht Leufkens toe. En die interactie zal nog sterker

Oncologische farmacie is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van apotheek en kliniek. Jos Beijnen beschrijft zijn samenwerking met Jan Schellens (internist-klinisch farmacoloog bij het NKI-AVL en hoogleraar aan de Universiteit Utrecht) als een tandem. “Jan begrijpt de farmacie en heeft gevoel voor farmaceutische aspecten en ik kan me goed inleven in klinische zaken. Dat leidt tot heel korte lijnen tussen lab en kliniek en snelle beslissingen! In deze dynamische onderzoek-omgeving begeleiden we samen ongeveer 35 promovendi waarbij we farmaceutische formuleringen bedenken en verder in de kliniek ontwikkelen” [6-8].

Samen met de industrie

In de klinische tests onderzoeken de oncologen, apothekers en klinisch farmacologen de *new compounds* die door de industrie worden ontwikkeld. In nauwe samenwerking worden protocollen voor klinische studies ontworpen. Astellas heeft onlangs, samen met biofarmaceutische onderneming Medivation, bij de Amerikaanse en Europese registratieautoriteiten (FDA en EMA) goedkeuring aangevraagd voor enzalutamide, een *small molecule*-cytostaticum voor behandeling van uitgezaaide prostaatkanker. Michiel de Vries (PharmD en senior director global clinical pharmacology & exploratory development science) is nauw betrokken bij dit project. “Apothekers zijn bij ons niet alleen verantwoordelijk voor typisch farmaceutische issues zoals formulering en kwaliteit, maar spelen een sleutelrol in het hele traject vanaf research tot en met de registratiefase,” licht hij toe. Bijvoorbeeld bij het onderzoek naar kritische eigenschappen van nieuwe moleculen en bij vroeg klinisch onderzoek bij de mens naar veiligheid en farmacokinetische en farmacodynamische processen. De kans dat een nieu-

we verbinding de eindstreep haalt tot geregistreerd product is voor een oncolyticum maar 5-10%. De Vries: “Als apotheker moet je in een vroeg stadium de kritische eigenschappen onderzoeken die de slagingskans van een *new compound* positief beïnvloeden. En in klinisch-farmacologische studies onderzoek je drug-drug-interacties en het belang van nier- en/of leverfunctie voor een goede werking van het medicijn.”

Steeds meer maatwerk

Met de huidige trend naar geïndividualiseerde kankerbehandeling en *precision medicine* is het ontwikkelen van *companion diagnostics* een nieuwe uitdaging. De Vries licht toe: “Deze tests maken klinische studies efficiënter en worden gebruikt om de therapie in kankerpatiënten te individualiseren. Farmaceutische bedrijven investeren al tijdens de fase van *target finding* en *target validation* in de ontwikkeling van potentiële biomarkers.”

Tumorbehandeling staat volgens Beijnen nog maar aan het begin van de *personalised medicine*-benadering. Hij verwacht een toenemende heterogeniteit in de oncologische farmacotherapie, waarbij steeds meer onderscheid wordt gemaakt in specifieke vormen en stadia van kanker. “Op basis van de moleculaire karakteristieken van de verschillende tumoren en metastasen zullen steeds meer specifieke therapeutische interventies worden ontwikkeld, waarbij de medicatie zal worden afgestemd op nieuw ontdekte *driver targets*,” voorspelt Beijnen. Oncologische farmacie zal een hoge vlucht nemen en hij voorziet de onco-apotheker als aparte specialisatie. “Net zoals hiv/aids zal kanker uiteindelijk een chronische ziekte worden, die we misschien niet kunnen genezen, maar wel kunnen beheersen met medicatie.”

moeten worden bij toenemende *personalised medicine* met op de persoon toegesneden geneesmiddelen. “De zorg voor veilig en effectief gebruik van geneesmiddelen trekt een stevige wissel op de opleiding en de beroepsuitoefening van de apotheker,” meent hij. “Farmacie is verschoven van een productgericht vak naar een meer zorggericht en mogelijk ook meer biosysteemgericht vak. Farmaceutische patiëntenzorg is integraal onderdeel geworden van de opleiding en farmaceutisch praktijkonderzoek een belangrijk aandachtsgebied.” Een goede ontwikkeling, maar Leufkens vindt dat daarnaast de moleculaire kant niet mag worden vergeten. “Zeker nu farmacie onder druk staat door marktwerking en bezuinigingen in de gezondheidszorg, moeten hiaten in kennis over de nieuwe generatie geneesmiddelen worden voorkomen.” Opleiding en bijscholing vormen de aangewezen weg om kennis te vergaren. Leufkens pleit voor anticyclisch investeren: “In plaats van stilstaan bij wat allemaal niet meer kan, vooruitkijken en zoeken naar nieuwe uitdagingen om kennis en *knowhow* in te zetten voor efficiënte, effectieve en veilige medicatie van de individuele patiënt.”

Om continu goed op de hoogte te blijven van innovaties en trends roept Leufkens farmaceutische wetenschappers, apothekers en ook medici op te participeren in de Federatie voor Innovatief Geneesmiddelonderzoek Nederland (FIGON). Deze federatie van verenigingen, instituten (waaronder WINAp), onderzoekscholen en bedrijven zet zich in voor de belangen van het innovatief geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Hierbij zijn alle aspecten vertegenwoordigd: van *drug design* (maken) en *drug action* (testen) tot en met *drug use* (gebruik door patiënten). “Deelname aan de jaarlijkse FIGON Geneesmiddelen dagen biedt een uitgelezen kans om *ins* en *outs* van ontwerp, ontwikkeling en gebruik van nieuwe geneesmiddelen te volgen.”

Wetenschappelijk farmaceutisch onderzoek

Farmaceutische wetenschappen zijn in Nederland ondergebracht bij vier universiteiten. In Groningen en Utrecht als farmacie, inclusief de specialisatie tot apotheker; in Leiden als bio-farmaceuti-

sche wetenschappen en in Amsterdam (VU) als farmaceutische wetenschappen. “Universitair onderzoek levert de bouwstenen voor geneesmiddelen,” vindt Leufkens. Deze bouwstenen zijn het resultaat van gezamenlijke inspanningen in de verschillende fasen van moderne geneesmiddelontwikkeling. In het preklinisch onderzoek worden – vaak in samenwerking met de industrie – de kandidaatgeneesmiddelen ontwikkeld. Dan volgt de klinische fase met onderzoek naar werking en veiligheid bij mensen. “Vroeger leefden preklinische en klinische onderzoekers in twee verschillende werelden, maar die scheiding tussen ‘laboratorium’ en ‘kliniek’ is in Nederland steeds meer aan het verdwijnen,” vertelt Leufkens. In Groningen bijvoorbeeld zijn farmaceutisch onderzoek (Groningen Research Institute of Pharmacy) en medisch onderzoek (faculteit geneeskunde) geïntegreerd in het Research Institute for Drug Exploration (GUIDE). Het Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research (LACDR) werkt nauw samen met het Centre for Human Drug Research (CHDR) en het LUMC. “In Utrecht zijn de grenzen tussen lab en kliniek zelfs letterlijk verdwenen,” vertelt Leufkens. “Sinds een jaar is het UIPS (Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences) gevestigd in het uit glas opgetrokken David de Wiedgebouw, pal tegenover het UMC.”

Farmaceutisch onderzoek in Groningen, Utrecht, Leiden en Amsterdam richt zich op alle facetten van het geneesmiddel (ontwerp, ontwikkeling, gebruik) en op vele verschillende ziekten. Elke onderzoeksgroep heeft eigen aandachtsgebieden en speerpunten. De expertises zijn in hoge mate complementair en onderling versterkend. Het onderzoek in Nederland is van hoge kwaliteit en levert *peer reviewed* publicaties in gerenommeerde internationale tijdschriften (figuren 1 en 2).

Bundeling van kennis en expertise

Dokters schrijven in Nederland gemiddeld per dag ongeveer 1.000.000 medicijnen voor met de bedoeling ziekteprocessen te vertragen of de gevolgen ervan te beperken en kwaliteit van leven te verbeteren. “Dat maakt het ontwerpen, testen, ontwikkelen en toepassen van geneesmiddelen zo boeiend,” vindt Leufkens. “Ze

TABEL 1
Galenus Geneesmiddelenprijzen 2001-2012

Jaar	Middel	Type molecule	Toepassing
2001	trastuzumab	monoklonaal antilichaam	borstkanker
2002	imatinib	chemisch-synthetisch	o.a. chronische myeloïde leukemie en gastro-intestinale stromale tumoren
2003	drotrecogine alfa	geactiveerd proteïne-C	sepsis
2004	enfuvirtide	synthetisch peptide	hiv-infectie
2005	bortezomib	chemisch-synthetisch	multipel myeloom
2006	bevacizumab	monoklonaal antilichaam	o.a. dikkedarmkanker
2007	papillomavirusvaccin	vaccin uit DNA-recombinatie	humanaan papillomavirus
2008	sitagliptine	chemisch-synthetisch	diabetes mellitus type 2
2009	maraviroc	chemisch-synthetisch	hiv-infectie
2010	romiplostim	recombinant fusie-eiwit	immuun-trombocytopenische purpura
2011	ofatumumab	monoklonaal antilichaam	chronische lymfatische leukemie
2012	catumaxomab	monoklonaal antilichaam	maligne ascites

TABEL 2
Galenus Researchprijzen 2001-2012

Jaar	Onderzoeker	Instituut*	Onderzoek
2001	H.M.W. Verheul	VUmc	rol van trombocyten bij angiogenese in tumoren
2002	M.J. Smit	LACDR (VU)	spontaan actieve receptoren
2003	K. Poelstra	RUG	endotoxinedetoxicatie en drug targetting
2004	T.I.F.H. Cremers	RUG	combinatie SSRI met remmer van 5HT _{2C} -receptor
2005	G.A. Rongen	UMC St Radboud	translationeel onderzoek naar ischemische preconditionering
2006	M. van Eck	LACDR (UL)	rol van cholesterol bij arteriosclerotische laesies
2007	B.C. Oostenbrink	LACDR (VU)	computersimulaties van geneesmiddel-eiwitinteracties
2008	O.C. Meijer	LACDR (UL)	stresshormonen en hersenziektes
2009	R.M. Schiffelers	UU	klinische consequenties van circulerende nanodeeltjes
2010	R. Masereeuw	UMC St Radboud	rol van ABC-transporters bij acute nierschade
2011	I.J.P. de Esch	VUmc	fragment-based drug discovery
2012	L.J. de Windt	MUMC	nieuwe targets bij hartfalen

* MUMC: Maastricht Universitair Medisch Centrum; LACDR: Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research; RUG: Rijksuniversiteit Groningen; UL: Universiteit Leiden; UU: Universiteit Utrecht; VU: Vrije Universiteit Amsterdam; VUmc: VU medisch centrum.

komen niet uit de lucht vallen. Achter elk succesvol medicijn schuilt een fascinerend verhaal van wetenschappelijke uitdagingen, medische behoeften, financiële middelen, industriële inspanningen en ondersteunend beleid.”

Bundeling van kennis en expertise is de olie die de complexe geneesmiddelenmachine draaiende houdt. “Het beschikbaar maken van effectieve en veilige geneesmiddelen voor de patiënt behoort tot een gezamenlijke verantwoordelijkheid van wetenschap, overheid en industrie.” Als voorbeeld van vruchtbare samenwerking noemt Leufkens tot slot TI Pharma. “De formules van publiek-private *partnerships* laat zien dat samenwerking tussen academia, industrie en overheid leidt tot efficiëntere ontwikkeltrajecten en levensvatbare *proofs of concept*.”

Farmaceutische industrie: bloeiende en groeiende bedrijvigheid

Ton Rijnders, wetenschappelijk directeur TI Pharma en voormalig hoofd R&D bij Organon

Reorganisaties bij grote farmaceutische internationals veranderen wereldwijd het R&D-landschap. In ons land leidde het tot grote verschuivingen in het farmaceutisch onderzoek. R&D leek te verdwijnen. “Maar niets is minder waar,” weet Ton Rijnders. “We zien juist levendige bedrijvigheid. Een nieuwe generatie kleine en middelgrote bedrijven neemt in hoog tempo de farmaceutische R&D over, vooral de initiële research.”

Rijnders wil het overwegend negatieve beeld van de Nederlandse farmaceutische industrie graag nuanceren. “Op de eerste plaats is het niet een typisch Nederlands probleem, want de grote farmabedrijven staan wereldwijd onder druk. Een tweede punt is dat we

onze ogen lijken te sluiten voor de positieve ontwikkelingen. Ons land speelt bijvoorbeeld een prominente rol in het klinisch-farmaceutisch onderzoek. Ook hebben veel grote farmabedrijven een Nederlandse vestiging, soms zelfs met een R&D-activiteit. Daarnaast zien we dat in Nederland steeds meer onderzoekers kiezen voor ondernemerschap. Met groeiend succes zijn deze nieuwe bedrijven actief in de sector Life Sciences & Health en onder meer farmaceutische research.”

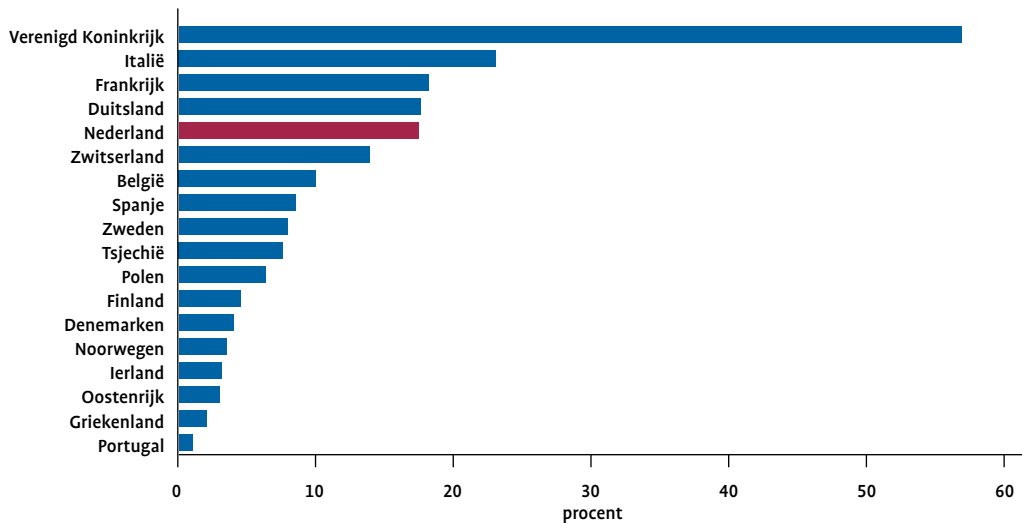
De traditionele farmaceutische industrie heeft inderdaad een probleem. Veel bedrijven hebben te maken met aflopende patenten en onvoldoende gevulde pijplijnen. Door toenemende en strengere regelgeving en complexere medicijnen lopen de kosten voor ontdekking, ontwikkeling, klinisch onderzoek en registratiedossiers op tot torenhoge bedragen. Met de ontwikkeling van één medicijn is een investering gemoeid van zo'n 1 miljard euro. Rijnders legt uit hoe de farmaceutische industrie op zoek is naar een nieuw businessmodel: “Van oudsher is het hele traject, van idee tot en met registratie, geïntegreerd in de farmaceutische R&D. Wat we wereldwijd zien is dat de *big pharma* zich terugtrekt uit de vroege fase van het onderzoek. ‘Research & Development’ verandert geleidelijk in ‘Search & Development’ en de initiële research vindt steeds meer plaats in een open innovatiemodel waarbij academia en bedrijven krachten bundelen en kennis delen.”

Voortrekkersrol

De kracht van de nieuwe bedrijven is dat medische technologie, diagnostiek en biomaterialen zijn geïntegreerd in het farmaceutisch onderzoek. Dit is ook een duidelijk speerpunt in het topsectorplan Life Sciences & Health. Daarnaast verandert de strategie van *technology push* naar *market pull*. “Uiteindelijk gaat het er natuurlijk om dat er gewerkt wordt aan wat de patiënt daadwerkelijk nodig heeft: een goede, effectieve medische behandeling,” licht Rijnders toe.

FIGUUR 1

Aandeel van Nederlandse publicaties in zes internationaal vooraanstaande biomedische tijdschriften [5]



THERAPIETROUW

Proactieve benadering verbetert therapietrouw en blijkt kosteneffectief

Voor een optimale werking van medicijnen is therapietrouw noodzakelijk, maar in de praktijk lukt dat niet altijd. Vooral bij chronische medicatie blijkt het moeilijk om de medicijnen trouw en volgens voorschrift te gebruiken. Ada Stuurman (Apotheek Wittesteijn, Health Base) en Eric Hiddink (Health Base) ontwikkelen computerondersteunde FPZ-trajecten om therapietrouw te verbeteren en werken samen met farmaco-economen in Groningen om de kosteneffectiviteit daarvan te berekenen. In gecontroleerde studies tonen zij aan dat een proactieve interventiestrategie leidt tot aantoonbare verbetering van therapietrouw, patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit.

“Therapietrouw is eigenlijk een containerbegrip,” vertelt Hiddink. “Maar wij definiëren het als de mate waarin de patiënt zich houdt aan de medicatiebehandeling zoals afgesproken met de behandelaar. Kortom: het correct, dus volgens voorschrift gebruiken van geneesmiddelen.” Bij pijnstillers en antibiotica is dat niet zo’n probleem. Mensen nemen deze medicijnen om van de kwaal af te komen. Dat ligt anders bij preventief geneesmiddelgebruik om ziekteprocessen te vertragen en/of ernstige complicaties te voorkomen. “Het dagelijkse trouw innemen van medicijnen voor ziekten als diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose of astma/COPD is voor veel mensen niet gemakkelijk,” weet Stuurman. “Deze patiënten voelen zich vaak gezond en geneesmiddelen worden geassocieerd met ziek zijn. Uit onderzoek blijkt dat zo’n 25-50% van de patiënten die chronische medicatie gebruiken, daarmee in het eerste jaar onterecht stoppen.”

Interventiestrategie

Medicatiebegeleiding kan een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van therapietrouw. Hierbij is de apotheker de aangewezen zorgverlener. “Het is onze taak ervoor te zorgen dat de patiënt het middel gebruikt zoals het is bedoeld,” stelt Stuurman. In het kader van de farmaceutische patiëntenzorg (FPZ) worden hiervoor methoden en computerondersteunde technieken ontwikkeld. “Die zijn nodig om te zorgen voor effectief en veilig gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk,” meent Hiddink: “Wij hebben te maken met de *real world* en dat is wat anders dan de geconditioneerde omgeving in klinische studies.”

Voor gestructureerde medicatiebegeleiding en monitoring van het daadwerkelijke gebruik van geneesmiddelen, ontwikkelden Hiddink en Stuurman het zogeheten MeMO-traject (Medicatie Monitoring en Optimalisatie) [9]. Hiermee kan de apotheker mogelijke therapieontrouw constateren op basis van de medicatieprofielen (MEP’s). Een profiel dat niet overeenstemt met het verwachte patroon, is aanleiding voor een interventie. De apotheker neemt in dat geval contact op met de betrokken patiënt, meestal per telefoon, om hem of haar op de hoogte te stellen van het afwijkende medicatieprofiel en om de reden daarvoor te achterhalen. Ook de voorschrijver ontvangt een bericht. “Deze proactieve benadering is even eenvoudig als doeltreffend,” weet Stuurman. “De meeste patiënten zijn aangenaam verrast door een telefoontje van de apotheker. Sommigen zijn bewust gestopt of nemen het middel minder frequent dan voorgeschreven, maar worden door de interventie weer gemotiveerd om door te gaan; anderen zijn het vergeten en soms is er ook helemaal niets aan de hand en is de patiënt bij een andere apotheek geweest

Bedrijven als Synthon, Crucell, Prosensa, Galapagos en Genmab zijn illustratief voor de nieuwe bloeiende farmaceutische bedrijvigheid in ons land. Een recent artikel in *De Ingenieur* [3] geeft een lijst van mijlpalen. Synthon werd groot met de verkoop van generieke medicijnen en kan daardoor nu investeren in de ontwikkeling van nieuwe eiwitmedicijnen. Het bedrijf werkt aan medicinale antilichamen voor de behandeling van kanker en multipele sclerose. Crucell is groot geworden met ontwikkeling en verkoop van vaccins en het licenseren van de humane cellijn PER.C6 voor de productie van eiwitmedicijnen. Het bedrijf kwam in 2008 als eerste Nederlands biofarmaceutische onderneming uit de rode cijfers. Prosensa werkt succesvol aan een RNA-therapie voor de behandeling van de ziekte van Duchenne. Het verst gevorderde kandidaat-geneesmiddel bevindt zich momenteel in klinische fase III, in samenwerking met GlaxoSmithKline (GSK). Galapagos slaagt erin miljoenencontracten te sluiten met grote farmabedrijven als Roche en Abbott. Het verst gevorderde kandidaat-medicijn is GLPG0634, een middel voor de behandeling van reuma. Werkzaamheid en veiligheid van deze JAK1-remmer zijn aangetoond in een fase-II-studie (JAK: januskinase). Genmab bracht in 2009 ofatumumab (Azerra) op de markt, een middel tegen chronische lymfa-

tische leukemie (tabel 1). Genmab sloot hiervoor een strategische alliantie met GSK.

Het zijn enkele voorbeelden die laten zien hoe hard de 'nieuwe' farmaceutische industrie aan de weg timmert. Rijnders voegt toe: "Met nieuwe kennis uit de biotechnologie, geneesmiddelenonderzoek en medische technologie komen er volop kansen voor *high tech* bedrijvigheid in de sector Life Science & Health. Nederland kan een voortrekkersrol spelen, maar dan moeten we er wel voor zorgen dat de bedrijvigheid niet blijft hangen in kleine *start-ups*."

Durf nodig

Nederland telt op dit moment zo'n 300 *start-ups* in de *life sciences*. Om die net zoals de hierboven genoemde voorbeelden tot wasdom te brengen, is durf nodig van onderzoekers, ondernemers en investeerders. "De overheid kan dat proces niet sturen, maar wel voorwaarden scheppen. "Overheidsinvesteringen zijn nodig als smeermiddel in de publiek-private *partnerships*," legt Rijnders uit. "De PPP's die de afgelopen jaren werden opgebouwd, hebben een enorm netwerk gecreëerd. Mensen kunnen nu veel meer samenwerken, waardoor creatieve ideeën en technologieën niet op de plank blijven liggen." TI Pharma heeft hierin altijd een belangrijke

of iemand is verhuisd. In elk geval leidt de interventie ertoe dat nog geen 5% van alle gebruikers stopt met de medicatie."

Wetenschappelijke studies

Het voordeel voor de apotheek is meer efficiency. Alleen die patiënten die daadwerkelijk extra begeleiding kunnen gebruiken, komen in aanmerking voor een interventie. Het is dus niet nodig om *alle* chronisch gebruikende patiënten te benaderen. "Op jaarbasis komt niet meer dan 20% van de patiënten in aanmerking," vertelt Hiddink. Inmiddels is het MeMO-traject in de praktijk beproefd voor bisfosfonaten (osteoporose), lipidenverlagers, antithrombotica en astma/COPD-medicatie. "Hiervoor zijn studies uitgevoerd waarin patiënten uit openbare apotheken zijn betrokken. De resultaten van deze studies zijn (of worden) verwerkt in wetenschappelijke publicaties [10, 11]. "De conclusies in onze studies zijn overduidelijk: ten koste van een betrekkelijk kleine maandelijkse investering in tijd leidt deze proactieve FPZ-interventie tot tevreden patiënten, verbeterde therapietrouw en daarmee ook tot efficiënter en effectiever gebruik van geneesmiddelen."

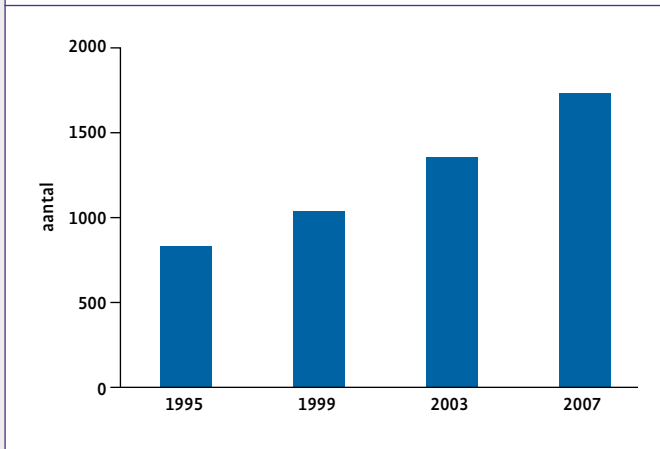
Stuurman en Hiddink zijn nog een stap verder gegaan. Zij wilden ook graag de doelmatigheid en kosteneffectiviteit van de FPZ-interventiestrategie bepalen. Hiervoor is samenwerking gezocht met de groep van prof. Maarten Postma van de afdeling farmaco-economie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Stefan Vegter werkt mee aan dit project. "Wij krijgen de data van het praktijkonderzoek en rekenen die door in grote farmaco-economische modellen. Wij kijken enerzijds naar de kosten zoals de investering van de apotheek in tijd en geld en anderzijds naar de opbrengsten zoals gezondheidswinst,

minder medische behandeling, minder ongebruikte geneesmiddelen ... Dat zijn complexe berekeningen, maar ze geven wel inzicht in kosten en baten," vertelt Vegter. Voor de MeMO-praktijk-onderzoeken naar medicatie bij osteoporose, cardiovasculaire aandoeningen en astma/COPD wordt aangetoond dat de FPZ-interventiestrategie niet alleen kosteneffectief (meer kwaliteit) is, maar ook kostenbesparend (minder euro's) [12].

Winst benutten

"In feite hebben we aangetoond dat met geïndividualiseerde FPZ-interventie veel winst is te behalen met goed gebruik van bestaande geneesmiddelen. Maar om de winst te benutten, is implementatie vereist met toepassing in de dagelijkse praktijk. Pas dan kunnen patiënt, maatschappij en apotheek profiteren van de aangetoonde veiligheid, effectiviteit en kostenbesparing," stellen Stuurman en Hiddink. Zij hopen met hun onderzoek en wetenschappelijke publicaties de zorgverzekeraars en politiek te overtuigen van de meerwaarde van de FPZ-interventiestrategie. Intussen werken Hiddink en Stuurman samen met de Groningse farmaco-economen verder aan verbeteringen en aanvullingen in het MeMO-systeem. Hiddink: "Wij zijn nu bezig met vereenvoudiging van *case finding* en met MEP-beoordeling op basis van klinische parameters. Wij zijn ervan overtuigd dat met optimaal gebruik van bestaande geneesmiddelen nog veel te winnen is." "Natuurlijk is het spannender om almaar nieuwe en complexere geneesmiddelen te bedenken, maar als de patiënt ze niet goed gebruikt, kom je geen stap verder," besluit Stuurman.

FIGUUR 2
Aantal publicaties over geneesmiddelenonderzoek met een eerste auteur uit Nederland [5]



rol gespeeld en wil die rol behouden als, na 2013, financiering uit de FES-gelden ^b stopt. “Wij willen het vehikel zijn dat de publieke en private partijen bij elkaar brengt en zorgt voor een goede samenwerking om de Nederlandse concurrentiepositie verder uit te bouwen,” besluit Rijnders.

Openbare farmacie: farmaceutisch onderzoek in de praktijk

Marcel Bouvy, hoogleraar Farmaceutische Patiëntenzorg (Universiteit Utrecht) en SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy (Leiden)

Farmacie is de afgelopen decennia verschoven van een productgericht vak naar een zorggericht vak. Dat betekent dat er naast aandacht voor de moleculaire kant, veel meer aandacht is voor de patiënt. “De apotheker is de aangewezen persoon om geneesmiddelengebruik in goede banen te leiden,” stelt Marcel Bouvy, hoogleraar Farmaceutische Patiëntenzorg. Farmaceutisch praktijkonderzoek biedt steeds betere onderbouwing voor de meerwaarde van de apotheker.

De afgelopen decennia hebben vergrijzing en toename van chronische ziekten geleid tot grote veranderingen in de gezondheidszorg. Dat heeft ook gevolgen voor de farmacie en de rol van de apotheker. Vroeger was die vooral de bereider en distributeur van geneesmiddelen. Tegenwoordig behoren geneesmiddelbegeleiding en patiëntenzorg tot de belangrijkste taken. “De apotheker is behandelaar geworden en daarmee verantwoordelijk voor de kwaliteit

van het gebruik van geneesmiddelen door patiënten,” licht Bouvy toe. Deze veranderingen hebben grote consequenties gehad voor ontwikkeling, opleiding en onderzoek in de farmacie. “Niet alleen focus op het geneesmiddel als farmaceutisch product, maar ook op farmaceutische zorg en de relatie met de patiënt en samenwerking met de voorschrijver.” Hierdoor ontstond een nieuw vakgebied binnen de farmacie: de farmaceutische patiëntenzorg (FPZ), ondersteund door farmaceutisch praktijkonderzoek. De nieuwe discipline is ingebed in het curriculum. Bouvy legt uit wat dat betekent: “Farmaciestudenten werken als vast onderdeel van hun stage in de apotheek mee aan praktijkonderzoek. Ook in de vernieuwde vervolopleiding tot specialist openbaar apotheker is een wetenschappelijk onderzoeksproject opgenomen. Hierbij krijgt de apotheker-in-opleiding een studieopdracht waarvoor hij/zij in de eigen setting data moet verzamelen en verwerken.”

Veilig en efficiënt

“De zorg voor effectieve en veilige toepassing van geneesmiddelen, en daarmee uiteindelijk een betere kwaliteit van leven voor de patiënt, daar gaat het om als we spreken van de apotheker als behandelaar,” vindt Bouvy. Studies hebben laten zien dat er bij prescriptie en/of bij gebruik van geneesmiddelen fouten worden gemaakt. Uit de Nederlandse HARM-studie (2006) bleek bijvoorbeeld dat 5,6% van de niet-geplande ziekenhuisopnamen wordt veroorzaakt door verkeerd gebruik van geneesmiddelen [4]. Een Brits onderzoek (2009) toonde aan dat minder dan een vijfde van de patiënten optimaal baat heeft bij geneesmiddelen, deels omdat de medicijnen niet doen wat ze moeten doen, maar ook omdat de patiënt ze verkeerd gebruikt. Uit farmaceutisch praktijkonderzoek blijkt dat de apotheker kan helpen het gebruik van medicijnen te verbeteren.

Bouvy is naast hoogleraar Farmaceutische Patiëntenzorg in Utrecht, ook wetenschappelijk onderzoeker bij het SIR Instituut voor Farmaceutisch Praktijkonderzoek in Leiden en apotheker in de daaraan gelieerde Stevenshof Apotheek. “Door zelf een dag in de week achter de balie te werken, houd ik voeling met de praktijk. De samenleving is in feite het ‘laboratorium’ voor de praktijkonderzoeker. Hier kunnen we onderzoeken of geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk op de juiste wijze worden toegepast,” licht hij toe. Praktijkonderzoek naar de nieuwe rol van de apotheker als farmaceutische zorgverlener biedt de wetenschappelijke basis om zijn meerwaarde aan te tonen. In praktijkstudies gaat het over onderzoek naar bijvoorbeeld voorschrijven, medicatieveiligheid, therapietrouw, polyfarmacie en gebruiksvriendelijkheid van verpakkingen, maar ook over de werkwijze in de apotheek en communicatie met de patiënt.

Nederland kent een lange traditie van epidemiologisch onderzoek en het monitoren van geneesmiddelengebruik en dat is een goede basis gebleken voor implementatie van farmaceutische patiëntenzorg in de apotheek. Het praktijkonderzoek heeft in ons land de laatste decennia een snelle ontwikkeling doorgemaakt. Illustratief vindt Bouvy de groei van het jaarlijkse PRISMA-symposium ^c. “Dat is het podium om resultaten te presenteren en te delen met collega’s. Zo’n tien tot vijftien jaar geleden stelde deze bijeenkomst niet zoveel voor, maar de laatste jaren worden minstens vijftig abstracts ingediend.”

^b FES: Fonds Economische Structuurversterking. Het werd in 1995 opgericht met de bedoeling de meevallers van de aardgasbaten in een apart fonds onder te brengen. Het geld is bestemd enerzijds voor investeringen in de infrastructuur, en anderzijds sinds 2005 ook voor investeringen in de Nederlandse kennis-economie.

^c PRISMA: Praktijk Research In Samenwerking Met Apothekers (www.prismanetwerk.nl).

Wetenschappelijk klimaat

Lange tijd was praktijkonderzoek het ondergeschoven kindje in het farmaceutisch onderzoek. “Het is niet sexy en het levert geen belangwekkende publicaties op in tijdschriften met hoge impact, maar het is wel ontzettend belangrijk om uiteindelijk het juiste middel, in de juiste dosering en op het juiste moment bij de juiste patiënt te krijgen,” vertelt Bouvy. “Ofschoon het aantal wetenschappelijke publicaties en promoties nog gering is, zien we een verbetering van het wetenschappelijke klimaat voor praktijkonderzoek. Er komen steeds meer gecoördineerde samenwerkingen voor praktijkonderzoeksprojecten en zorgverzekeraars krijgen meer oog voor de toegevoegde waarde van de apotheker als verlener van farmaceutische patiëntenzorg.” Ook het ZonMw-programma ‘Goed Gebruik Geneesmiddelen’ noemt Bouvy stimulerend. “Praktijkonderzoek is maar een klein onderdeel van het farmaceutisch onderzoek, maar er is voldoende perspectief voor verdere groei,” voorspelt de hoogleraar Farmaceutische Patiëntenzorg.

Ziekenhuisfarmacie: farmaceutisch onderzoek in de kliniek

Toine Egberts, hoogleraar klinische farmacie (Universiteit Utrecht) en hoofd ziekenhuisapothek (UMC Utrecht)

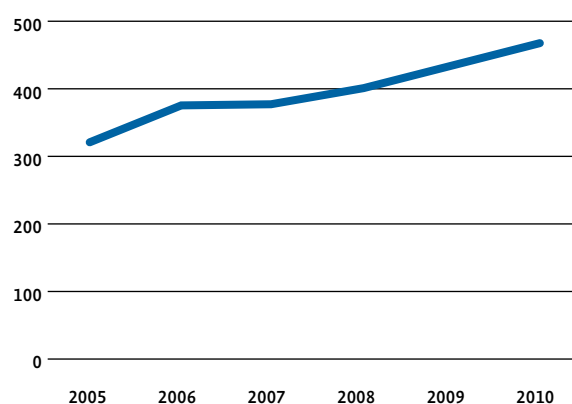
Farmaceutische patiëntenzorg in ziekenhuizen wordt steeds meer gecombineerd met wetenschappelijk onderzoek. “Dat zien we duidelijk terug in de wetenschappelijke output,” vertelt Toine Egberts, hoogleraar klinische farmacie. “Sinds 2005 is het aantal publicaties met een Nederlandse ziekenhuisapotheker als auteur toegenomen van 320 per jaar tot 475, een stijging van bijna 50%.”

Vijftien jaar geleden telde ons land drie leerstoelen ziekenhuisfarmacie en nu zijn er vijftien hoogleraren-ziekenhuisapothekers. De hoogleraren hebben een belangrijke rol in het stimuleren en begeleiden van wetenschappelijk onderzoek. “Hierdoor neemt ook het aantal gepromoveerde ziekenhuisapothekers toe en die dragen weer bij aan verbetering van de onderzoekscultuur in de beroepspraktijk,” licht Egberts toe. Ook in de opleiding tot ziekenhuisapotheker heeft wetenschappelijk onderzoek een nog prominentere plaats gekregen. “De ziekenhuisapotheker in spe voert een onderzoeksproject uit en geeft een officiële presentatie van de resultaten tijdens de wetenschappelijke dagen van de NVZA (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers). De prestaties in deze studieprojecten zijn niet onverdienlijk, want ongeveer een derde van het onderzoek leidt tot een wetenschappelijke publicatie,” weet Egberts (figuur 3). Verdere ontplooiing van wetenschappelijk ambities is tegenwoordig mogelijk door de specialisatie tot ziekenhuisapotheker te combineren met promotieonderzoek. In navolging van de agiko (assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) bij de medische specialismen, is daarvoor de positie van een zapiko gecreëerd (ziekenhuisapotheker in opleiding tot klinisch onderzoeker).

In het klinisch-farmaceutisch onderzoek staat de patiënt centraal. “De kliniek is de werkvloer en de inspiratiebron voor nieuw onderzoek. Ook als het gaat om productgerelateerd onderzoek is de

FIGUUR 3

Aantal in PubMed opgenomen publicaties van NVZA-leden



focus gericht op de patiënt die op het juiste moment de juiste dosis van het juiste medicijn moet krijgen.” Wetenschappelijk onderzoek genereert nieuwe kennis die weer leidt tot innovaties in de farmaceutische patiëntenzorg. “De ziekenhuisapotheker wordt zichtbaarder en is steeds vaker te vinden aan het bed bij de patiënt in plaats van in de apotheek achter de computer.”

Onmisbare schakel

Ziekenhuisapothekers kunnen, net als artsen, de aantekening klinisch farmacoloog verwerven. Ook zijn ziekenhuisfarmacie en klinische farmacologie inmiddels verplichte disciplines in medisch-ethische toetsingscommissies. Door deze ontwikkelingen komt er steeds meer erkenning voor de toegevoegde waarde van de klinische farmacie. Waar voorheen ziekenhuisapothekers vooral faciliterend deelnamen aan klinische studies (bereidingen, formuleringen, therapeutische monitoring), zijn ze tegenwoordig met hun specifieke geneesmiddelenkennis een onmisbare schakel. Daarnaast is de ziekenhuisapotheker steeds vaker initiator van klinisch onderzoek. Egberts licht toe: “Veel geneesmiddelen die beschikbaar komen – vooral de nieuwe middelen voor behandeling van complexe ziekten zoals kanker – zijn nog niet voldoende doorontwikkeld. Hier kunnen wij een belangrijke bijdrage leveren met onderzoek naar geschikte toedieningsvormen, wisselwerkingen met andere geneesmiddelen en identificatie van patiënten- (populaties) die het meeste baat hebben bij het geneesmiddel.” De uitbreiding van onderzoek naar meerdere locaties, multicenteronderzoek, neemt toe. Hierdoor kan lokaal onderzoek, met vaak één of slechts enkele patiënten, worden uitgebreid naar grotere aantallen. Dat biedt een bredere basis om de resultaten te publiceren, waardoor nieuwe kennis en inzichten worden verspreid. Als voorbeeld van bewezen meerwaarde van een multicenteraanpak noemt Egberts de HARM-studie (ziekenhuisopnamen als gevolg van medicatiefouten [4]) en CAREFUL, een studie naar interventies bij ouderen met polyfarmacie. Een sprekend voorbeeld van een actuele studie uit zijn eigen praktijk is behandeling van zuurstofgebrek bij neonaten. “We onderzoeken of hypothermie de nega-

tieve gevolgen van oxidatieve stress rondom de geboorte kan verminderen. Het idee is dat door onderkoeling tot ongeveer 4°C onder normale lichaamstemperatuur allerlei lichaamsprocessen op verminderde kracht functioneren, waardoor andere doseringen noodzakelijk zijn. Er is een samenwerkingsverband (de PHARMA-

COOL-studie) met tien neonatale centra opgezet waardoor we het aantal patiëntjes kunnen uitbreiden om uiteindelijk een *evidence-based* behandelprotocol te kunnen opstellen.”

KINDERGENEESMIDDELEN

Veilig en effectief gebruik van geneesmiddelen bij kinderen

Het effect van medicijnen die aan kinderen worden toegediend, is niet altijd duidelijk. We weten bijvoorbeeld vaak niet wat de beste dosering is en wat de bijwerkingen kunnen zijn. Het Kinderformularium is een stap in de goede richting voor effectief en veilig gebruik bij jonge patiëntjes. Binnen de farmacie vindt onderzoek plaats naar verdere verbetering. Lidwien Hanff (ziekenhuisapotheker) werkt aan kindvriendelijke toedieningsvormen en Catherijne Knibbe (ziekenhuisapotheker en hoogleraar) ontwikkelt computermodellen waarmee kinderdoseringen kunnen worden voorspeld. Florentine Nieuwmeyer (industrieapotheker) belicht de uitdagingen voor een farmaceutisch bedrijf om effectieve en veilige kindergeneesmiddelen op de markt te brengen.

Onderzoek met kinderen is gebonden aan zeer strenge wettelijke regels. Daarom zijn de meeste geneesmiddelen niet geregistreerd voor gebruik door kinderen. Meestal vermeldt de bijsluiter: ‘gebruik boven 18 jaar’. Gevolg is dat kindermedicatie in de regel *off-label* wordt voorschreven. Gebruik en dosering worden afgeleid van voorschriften voor volwassenen, waarbij een lineair verband met gewicht wordt verondersteld. Dit is geen wenselijke situatie. Immers, kinderen zijn geen kleine volwassenen. Zij vormen een aparte en kwetsbare groep. Ongeveer 70% van de voorgeschreven kindergeneesmiddelen is niet getest op effect en veiligheid in deze doelgroep. En op een afdeling intensive care voor pasgeborenen is dat zelfs 90%.

Kinderformularium

Om (kinder)artsen en apothekers te helpen medicatie voor jonge patiënten zo verantwoord mogelijk voor te schrijven en af te leveren, heeft het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) in 2008 het landelijk Kinderformularium gelanceerd [13]. “Er was geen landelijke richtlijn, maar wel veel praktijkervaring en praktijkkennis,” vertelt kinderarts Matthijs de Hoog, directeur van het NKFK. “En dat is het vertrekpunt geweest voor het Kinderformularium. Via een netwerk van betrokken specialisten, zoals kinderartsen en (ziekenhuis)apothekers, is alle kennis uit praktijk en literatuur op een *evidence-based* manier gebundeld.”

Inmiddels omvat het Kinderformularium een dosisadvies en, indien beschikbaar, aanvullende gegevens over bijwerkingen voor 600 veelgebruikte kindergeneesmiddelen. Sinds 2010 is het Kinderformularium door KNMP, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en NVZA erkend als richtlijn. “De situatie is zeker (nog) niet optimaal, maar heel veel beter dan het was,” weet De Hoog. “Gezien het grote aantal raadplegingen per dag blijkt het landelijke Kinderformularium te voorzien in een behoefte. De grote winst is dat we allemaal hetzelfde doen.” Grote zorg op dit moment is het voortbestaan en up-to-date houden. De subsidie loopt tot maart 2013. “We

hopen daarna een duurzame financiering rond te hebben,” vertelt De Hoog. “Naar mijn mening zijn veiliger voorschrijven en minder medicatiefouten toch sterke argumenten om het Kinderformularium in stand te houden.”

Kindvriendelijke toedieningsvormen

Ziekenhuisapotheker Lidwien Hanff (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam) doet onderzoek naar kindvriendelijke toedieningsvormen [14]. “Dat is een cruciaal, maar vaak onderbelicht, onderdeel bij kindermedicatie.” Hanff vindt het een taak voor (ziekenhuis)apothekers om samen met de farmaceutische industrie innovatieve toedieningsvormen voor kinderen te ontwikkelen. “Therapietrouw, dat zo belangrijk is voor effectief gebruik van geneesmiddelen, gaat zeker niet lukken als kinderen dagelijks medicijnen moeten innemen die zij heel vies vinden of als ouders elke dag worstelen met breken van tabletten of leeghalen van capsules omdat de kinderen nog niet goed kunnen slikken.” Hanff, die ook meewerkte aan het Kinderformularium, heeft zich op de toedieningsvormen gericht. “Dat bleek nog een witte vlek in het verbeterd voor kindergeneesmiddelen. Inmiddels zijn we een stuk verder. De oplosbaarheid, houdbaarheid en hulpstoffen van dranken, waarin kindergeneesmiddelen bij voorkeur worden verpakt, zijn goed onderzocht. En voor veelgebruikte dranken zijn landelijke bereidingsvoorschriften gemaakt. Op dit moment zijn we bezig met het testen van dranken bij kinderen. Hierbij meten we de verdeling (spiegels) om te onderzoeken of opname, verspreiding en klaring van het geneesmiddeldrankje overeenkomt met de oorspronkelijke toedieningsvorm, meestal tablet of capsule.”

Sinds kort richt Hanff haar onderzoek meer op smaak. “Uit recent onderzoek op onze eigen poliklinieken bleek het belang van smaak veel groter dan gedacht. We hebben het dan over kinderen van zo’n twee tot vijf jaar oud, een leeftijd waarop ze weigeren iets te eten of te drinken dat ze vies vinden. Ouders proberen de medicatie dan vaak te combineren met appelmoes, limonade, zuivelproducten of zelfs drop, maar we weten niet wat het effect daarvan is op de werking van het geneesmiddel. Het zou mooi zijn als we kinderen kunnen laten kiezen of ze bijvoorbeeld bananensmaak willen of liever sinaasappelsmaak.”

Hanff vindt onderzoek naar verbetering van medicatiegebruik bij kwetsbare groepen zoals kinderen een buitengewoon belangrijke taak van de apotheker. Zij prijst de onderzoekscultuur en de uitwisseling van expertise in farmaceutisch Nederland. “Voor de ontwikkeling van kindvriendelijke formuleringen werken wij bijvoorbeeld nauw samen met de afdeling farmaceutische technologie en biofarmacie in Groningen en met het WINAp.”

Uitdagingen

Wetenschappelijk onderzoek in de klinische farmacie is de laatste decennia aanmerkelijk verdiept en uitgebreid. Voor de toekomst verwacht Egberts dat niet zozeer het aantal publicaties zal toenemen, maar vooral de kwaliteit van het onderzoek, waardoor publi-

ceren in tijdschriften met hoge impact de standaard wordt. “Maar er zal dan wel meer ruimte moeten komen voor jong talent,” voegt hij toe. “Onder de vijftien jaarlijkse promoties zijn er zeker twee of drie veelbelovende onderzoekers voor wie er momenteel nauwelijks mogelijkheden bestaan voor een wetenschappelijke (vervolg)-

Optimale dosering voor kinderen

Catherijne Knibbe is ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog (St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) en hoogleraar Grondslagen van de Individuele Farmacotherapie (Universiteit Leiden). Zij combineert haar klinische verantwoordelijkheden met wetenschappelijk onderzoek naar rationele doseringen voor pediatrische indicaties [15]. Om de werking van medicijnen bij kinderen te testen zonder veel extra ongemak ontwikkelt ze computermodellen. “Bij kleine kinderen kun je niet volgens de voorgeschreven protocollen bloedprikken, zeker niet bij neonaten. Daarom kies ik voor de zogeheten populatiebenadering, waarbij individuele bloedmetingen van heel veel kinderen tegelijk worden gebruikt.”

Met behulp van farmacokinetisch/farmacodynamische modellering en speciale statistische technieken worden bloedspiegels of effectmetingen van soms wel honderden kinderen geanalyseerd. Hierbij wordt gekeken naar vijf belangrijke afbraakroutes voor medicijnen: glucuronidering, CYP3A-metabolisme, renale uitscheiding, leverdoorbloeding en glutathiontransferase. Dat levert uiteindelijk een voorspelling op van de optimale dosering, die afhankelijk is van de betrokken afbraakroute. “Het resultaat is vaak verrassend,” vertelt Knibbe. “Zo hebben we aangetoond dat voor morfine het verband tussen dosis en lichaamsgewicht niet lineair is, maar exponentieel. Daarom kan de optimale dosis voor een neonaat heel veel lager zijn dan voor een driejarige. En we hebben aangetoond dat ernstige ziekte effect heeft op enzymsystemen die snel rijpen. Dat betekent dat je bij zieke kinderen moet doseren op de mate van ziek zijn in plaats van op lichaamsgewicht.”

De resultaten van dit onderzoek leveren handvatten om kinderdoseringen met *evidence* te onderbouwen. Knibbe: “Het is wel duidelijk dat we een dosering niet op voorhand mogen aanpassen op lichaamsgewicht. Ons onderzoek laat zien dat je moet kijken naar de belangrijkste afbraak- en uitscheidingsroutes voor dat betreffende geneesmiddel. Dat mag ook best de informatie zijn van een ander geneesmiddel dat via dezelfde route wordt afgebroken.” Om zo veel mogelijk geneesmiddelen in kaart te brengen en de modellen verder te optimaliseren, is het onderzoek nog in volle gang. Binnen het TI Pharma-project ‘platform PK-PD modellering’ begeleidt Knibbe vijf promovendi, waarvan er twee net zijn gepromoveerd [16, 17]. “Bundeling van alle beschikbare gegevens is een belangrijke voorwaarde voor succesvolle modelleringstudies. Daarom doen we meta-analyses met datasets afkomstig van academische partners (Sophia Kinderziekenhuis, Wilhelmina Kinderziekenhuis).” Ook de industrie is geïnteresseerd. Sinds 2007 zijn bedrijven verplicht om bij registratie van nieuwe geneesmiddelen een apart onderzoeksprogramma voor kinderen op te nemen. “In ons project participeren acht grote farma-

ceutische bedrijven,” licht Knibbe toe. “Modelleren biedt een goed hulpmiddel om het klinisch onderzoek minder belastend te maken voor kinderen.”

Uitdaging voor industrie

“Onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen is voor de farmaceutische industrie een uitdaging,” vertelt industrieapotheker Florentine Nieuwmeyer van Astellas. “De populaties zijn meestal klein. Daarnaast kan het lastig zijn om voor de verschillende leeftijdsgroepen een geschikte toedieningsvorm te vinden en om de juiste startdosering te bepalen.” Voor farmaceutische bedrijven is het belangrijk om in een zo vroeg mogelijk stadium te beginnen met voorbereidingen van het kinderprogramma. Welke opname- en afbraakroutes spelen een rol? Hoe zijn die ontwikkeld bij kinderen en op welke leeftijd? Komt de aandoening wel voor in elke leeftijdsgroep? “In deze fase kan veel kennis worden vergaard door samen te werken met wetenschappers en medici,” meent Nieuwmeyer. “Bijvoorbeeld gezamenlijke studies op het gebied van ontwikkelingsfysiologie en farmacokinetische systemen bij kinderen. En ook systematische opslag van ervaringen met geneesmiddelgebruik bij kinderen in een openbare database zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het uitwisselen en delen van kennis.”

Het daadwerkelijke registratieonderzoek begint meestal pas als het middel voor volwassenen is goedgekeurd. “Daarvoor zijn vooral ethische redenen; we weten dan meer van het geneesmiddel,” vertelt Nieuwmeyer. “In kinderprogramma’s is onderzoek met vrijwilligers eigenlijk niet mogelijk. Het gaat om studies met zieke kinderen, waaronder ook baby’s.” Verder speelt voor Astellas de vraag of het middel relevant is voor kinderen, altijd een belangrijke rol. Voor micafungine bijvoorbeeld, een middel tegen Candida-infectie, deed het bedrijf onderzoek voor kinderregistratie nog vóór de wettelijke verplichting [18]. “Omdat een ernstige infectie met deze schimmel ook levensbedreigend kan zijn bij kinderen, hebben we gekozen voor een proactieve opstelling,” licht Nieuwmeyer toe. Met een middel als fidaxomicine, dat toegepast wordt bij ernstige diarree door *Clostridium difficile* na een antibiotische behandeling [19], is het bedrijf echter terughoudender, omdat deze aandoening bij kinderen onder de twee jaar zelden voorkomt. “Veilig en effectief gebruik van geneesmiddelen bij zwakke of kwetsbare patiëntengroepen staat zeer hoog in het vaandel,” sluit Nieuwmeyer af. “In principe maken wij geneesmiddelen voor de hele populatie: vanaf de eerste tot de laatste levensfase!”

carrière. Er zouden stipendia beschikbaar moeten komen voor gepromoveerde ziekenhuisapothekers met talent voor wetenschap.”

Een nieuwe generatie geneesmiddelen – zoals biologicals, stamceltherapie, technische geneeskunde en *personalised medicines* – stelt het klinisch-farmaceutisch onderzoek voor interessante uitdagingen. Vroeger was zo'n 80% van het onderzoek productgericht en 20% patiëntgericht en tegenwoordig is dat omgekeerd: 80% patiëntgericht en 20% productgericht. “Door de ontwikkeling van steeds complexere farmaceutische producten zal het productgerichte onderzoek weer toenemen en zullen we uitkomen op een ongeveer gelijke verdeling,” verwacht Toine Egberts. “Maar de inspiratiebron blijft in bijna alle gevallen de patiëntenzorg.”

LITERATUUR

- 1 Leufkens B. Connecting sciences makes medicines work [diesrede]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2012. www.uu.nl/SiteCollectionDocuments/Corp_UU%20en%20Nieuws/Dies-2012.pdf. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 2 Leufkens B. Wordt de patiënt er beter van? Geneesmiddelenontwikkeling en patiënt lijken elkaar kwijtgeraakt. De Academische Boekengids; 2010. www.academischeboekengids.nl/abg. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 3 Segers M. Het juiste medicijn. Start-ups zorgen voor opknappen geneesmiddelenbranche. De Ingenieur. 2012 mrt 23;(5):18-7. www.deingenieur.nl/file/20120323153352/1854/index.html. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 4 Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM; HARM Study Group. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med. 2008 sep 22;168(17):1890-6.
- 5 Feitenkaart Geneesmiddelenonderzoek. Den Haag: Nefarma; 2012. www.nefarma.nl/stream/com-nefarma-feitenkaart-geneesmiddelenonderzoek. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 6 Deenen MJ. Treatment optimization of fluoropyrimidines as single agent and in combination therapy [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2011.
- 7 Koolen SLW. Intravenous-to-oral switch in anticancer chemotherapy. Focus on taxanes and gemcitabine [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2011.
- 8 Boekhout AH. Evaluation and management of side effects of breast cancer treatment [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2011.
- 9 Stuurman-Bieze AGG. Makkelijker interveniëren bij therapieontrouw. MeMo start met mondelinge en schriftelijke informatie. Pharm Weekbl. 2006;141(48):1534-6.
- 10 Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG. Apotheekteam verbetert therapieontrouw osteoporosemedicatie door gestructureerde medicatiebegeleiding en geautomatiseerde opsporing van suboptimale farmacotherapie. PW Wetenschappelijk Platform. 2010 jul 23;4(7/8):128-35.
- 11 Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG. De rol van de apotheker bij de bevordering van therapietrouw bij het gebruik van osteoporosemedicatie. Osteoporose Journaal. 2011 jun;9-12.
- 12 van Boven JFM, Hiddink EG, Stuurman-Bieze AGG, Postma MJ, Vegter S. Gestructureerde medicatiebegeleiding om de therapietrouw bij bisfosfonaten te verbeteren biedt kansen voor kosteneffectieve farmaceutische patiëntenzorg. PW Wetenschappelijk Platform. 2011 sep 16;5:a1132.
- 13 Kinderformularium. Rotterdam: Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen; 2008. www.kinderformularium.nl. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 14 de Goede AL, Boedhrum RR, Eckhardt M, et al. Development and validation of a paediatric oral formulation of clonidine hydrochloride. Int J Pharm. 2012 aug 20;433(1-2):119-20.
- 15 Knibbe CA, Danhof M. Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: are we ready for it? Int J Pharm. 2011 aug 30;415(1-2):9-14.
- 16 Bartelink IH. Individualization of drug exposure in pediatric hematopoietic stem cell transplantation [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2012.
- 17 Krekels EHJ. Size does matter. Drug glucuronidation in children [dissertatie]. Leiden: Universiteit Leiden; 2012.
- 18 Study of Mycamine® in infants and toddlers with fungal infections to evaluate safety and blood levels of the drug. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607763?term=astellas+micafungin&rank=3. Geraadpleegd 2012 sep 3.
- 19 To determine the feasibility of a fidaxomicin study in neonates and to assess C. difficile (Clostridium difficile) involvement in the pathogenesis (DAISY). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01533844>. Geraadpleegd 2012 sep 3.