

# Nieuwe kunstjes voor oude pillen

Viagra was eigenlijk een middel tegen een hartkwaal, totdat proefpersonen een opmerkelijk ander effect rapporteerden. Zulke 'tweedehands medicijnen' zijn er meer.

Door **Ellen de Visser**

**F**ranse artsen ontdekten drie jaar geleden volkomen toevallig een geneesmiddel tegen aardbeinvlekken, een goedaardige woekering van bloedvaten. Een baby met een gezwel op het ooglid kreeg prednison om de groei van de tumor te bedwingen maar daardoor kreeg het kind hartklachten. Die werden bestreden met propranolol, een medicijn dat de bloeddruk en hartslag verlaagt. Tot grote verbazing van de doktoren was het gezwel na een half jaar praktisch verdwenen.

Ze vertelden hun verhaal op een internationaal congres in Boston en publiceerden erover in het *New England Journal of Medicine*. Dermatoloog Carine van der Vleuten was aanwezig op dat congres en besloot al snel na terugkeer om het middel te gaan gebruiken. Het effect was overweldigend, zegt ze.

Van der Vleuten is voorzitter van de Hecovan-werkgroep, een groep artsen die zich in het Nijmeegse UMC St Radboud bezighoudt met de behandeling van aardbeinvlekken (hemangiomen) en bloedvatafwijkingen. Hemangiomen ontwikkelen zich in de eerste weken na de geboorte en leveren jaarlijks bij zo'n tweeduizend baby's en kinderen problemen op. De woekering van bloedvaten is goedaardig, legt Van der Vleuten uit, en verdwijnt als een kind ouder wordt. Maar ze kunnen orgaanfuncties belemmeren of gaan zweren. Dan moet worden ingegrepen. En ze zijn ontsierend, omdat ze vaak op het gezicht zitten. Ook zonder ingrijpen houdt een kind er vaak een blijvend beschadigde huid aan over.

De dermatoloog herinnert zich een van de eerste baby's die ze met propranolol behandelde, twee maanden oud, met een gezwel op de bovenlip. 'Het gezwel was nog in de groeifase en zweerde. Al na een dag was de spanning eraf. Na een maand was de huid dicht.'

## Onverwacht

Een oud medicijn een nieuw kunstje leren, het is een strategie die onverwacht succesvol blijkt te zijn. De afgelopen jaren is van vele tientallen geneesmiddelen ontdekt dat ze ook actief zijn bij heel andere aandoeningen dan waarvoor ze oorspronkelijk bestemd waren. Zo doet een middel tegen epilepsie het goed tegen een ernstige leveraandoening bij kinderen en is een oud, patentloos medicijn voor schizofrenie ook werkzaam tegen de verwekker van tuberculose.

Vorige week beschreven Canadese en Britse onderzoekers in *Nature Chemical*

*Biology* dat een oud antibioticum, afgedankt omdat tal van bacteriën er resistent tegen zijn, opeens veel beter werkt als het wordt gecombineerd met andere, niet antibiotische medicijnen. Waaronder een middel tegen alcoholverslaving en een medicijn tegen diarree.

Aanvankelijk was dat tweedehands gebruik van medicijnen vaak een toevalstreffer, zegt internist Paul Smits, hoogleraar farmacologie aan het UMC St Radboud in Nijmegen. Het bekendste voorbeeld is Viagra, ontwikkeld als middel tegen een hartkwaal en bijna op de plank beland totdat de proefpersonen een opmerkelijk effect rapporteerden. Eind jaren negentig kwam Viagra op de markt als eerste erectiepijl.

## Speciale bedrijven

De laatste jaren is die recycling een nieuwe tak van sport binnen de farmaceutische industrie geworden, zegt Smits. Er zijn speciale bedrijven opgericht die niets anders doen dan systematisch dwarsverbanden zoeken tussen ziekten en medicijnen. Bestaande farmaceutische bedrijven werpen een nieuwe blik op hun geneesmiddelenencatalogus, en vooral op de medicijnen die het nooit hebben gehaald, en beginnen opnieuw. De Amerikaanse onderzoeksafdeling van Pfizer heeft daarvoor in samenwerking met de universiteit van Washington zelfs een speciale 'ontdekingsdivisie' opgezet.

De tactiek die wordt toegepast is meestal hetzelfde, legt Smits uit. 'De essentie van een ziekte is vaak een enzym dat niet werkt, een molecuul dat faalt of een receptor die niet deugt. Een bedrijf koopt dan duizenden geneesmiddelen of slaat tienduizenden willekeurige stoffen in die het loslaat op een celkweek van die ziekte. Dat doen ze dan zo dat stoffen een signaal geven als er een effect is, ze lichten bijvoorbeeld op. Van al die stoffen blijken er soms enkele een effect te hebben, en die vormen dan het uitgangspunt voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel.'

Andersom kan ook: bij een bestaand geneesmiddel een nieuwe ziekte zoeken. Met computerprogramma's kunnen (genetische) overeenkomsten tussen ziekten worden gezocht, waarna medicijnen tegen de ene ziekte voor de andere ziekte kunnen worden getest. Het is als een sleutel die ook in een ander slot past, legt Smits uit: 'Veel geneesmiddelen werken in op verschillende mechanismen in cellen, maar daarvan zijn er vaak maar enkele bekend.'

Het is een aanpak die tijd, ingewijk-

## Succesvol tweedehands gebruik van geneesmiddelen

■ **Viagra:** ooit bedoeld als middel tegen angina pectoris, nu erectiepijl.

■ **Softenon:** slaapmiddel, ook werkzaam tegen zwangerschapsmislukkingen, dat in de jaren zestig van de markt werd gehaald omdat de vrouwen die het gebruikten kinderen kregen met ernstige afwijkingen maar sinds kort weer toegestaan als medicijn tegen beenmergkanker.

■ **Rasagaline:** anti-parkinsonmedicijn dat ook werkt tegen rusteloze benen.

■ **Aspirine:** aanvankelijk een pijnstiller maar wordt nu wereldwijd geslikt om de kans op hartinfarcten en beroerten te verminderen.

■ **Nelfinavir:** hiv-remmer die beloftevol blijkt tegen kanker.



Foto Lex van Lieshout / ANP

heid onderzoek en vooral veel kosten bespaart, zegt hij. De ontwikkeling van een nieuw medicijn duurt minstens tien jaar en kost 500 tot 700 miljoen euro. 'Dat is inclusief alle mislukkingen. Van alle pogingen om een geneesmiddel te maken faalt ruim 95 procent in de ontwikkelingsfase.' Bestaande middelen hebben alle veiligheidstesten al doorstaan. Mocht een nieuwe toepassing worden ontdekt, kan snel met klinisch onderzoek worden begonnen.

## Zeldzame ziekten

Vooraf voor de zesduizend zeldzame ziekten (voor farmaceuten vaak niet interessant omdat de doelgroep te klein is) kan het onderzoek naar tweedehands gebruik van geneesmiddelen beloftevol zijn. Amerikaanse onderzoekers hebben zo onlangs een bescheiden succes geboekt in de strijd tegen de ziekte van Batten, een dodelijke stapelingsziekte in het zenuwstelsel. Met geld van de stichting Jasper against Batten (opgericht door de ouders van een Nederlands jongetje) onderzochten ze het effect van tweeduizend bestaande geneesmiddelen op cellijnen van de ziekte. Lithium, een middel dat wordt gebruikt tegen bipolaire stemmingsstoornissen, blijkt bij een bepaalde variant van de ziekte de celdood tegen te gaan. 'Het is nog te vroeg om te juichen maar we hebben nu wel iets waarmee we verder kunnen', zegt Boudewijn Duinstra, de vader van Jasper.

Een geneesmiddel voor talloze ziekten, is dat de toekomst? Hoogleraar Smits spreekt van een beloftevolle ontwikkeling maar waarschuwt voor te veel euforie. Tot nu toe heeft nog maar een handvol tweedehands medicijnen de patiënt weten te bereiken. Veel laboratoriumvondsten moeten eerst nog in klinisch onderzoek worden getest. Een middel tegen hartfalen mag dan de groei van prostaatkanker remmen maar kan dat geen kwaad bij mannen zonder hartklachten? En als je een paar losse chemische stoffen vindt die gunstig inwerken op een celkweekmodel, doen die dat dan ook in het menselijk lichaam?

Dermatoloog Van der Vleuten heeft in ruim twee jaar tijd 140 kinderen met een hemangioom in de groeifase behandeld met propranolol. Ze krijgen hooguit een iets lagere bloeddruk en koude handen en voeten, vertelt ze. 'Eigenlijk hadden we een studie moeten doen met een controlegroep die het middel niet krijgt. Maar het effect is zo overduidelijk dat we het onethisch vinden om het een kind te onthouden.'