



- ① Prof. dr. François Eyskens, kliniekhoofd metabole stoornissen bij kinderen
- ② Prof. dr. Marc Peeters, diensthoofd oncologie
- ③ Prof. dr. Berten Ceulemans, kinderneuroloog
- ④ Dr. Barbara Willekens, neuroloog

Oude medicijnen, nieuwe toepassingen

Vitamine B6 als middel tegen epilepsie, aspirine tegen darmkanker, soms worden bestaande geneesmiddelen gebruikt om heel andere aandoeningen te behandelen. Maar hoe ontdekken artsen zo iets?

Je hebt niet altijd een nieuw medicijn nodig om een bepaalde ziekte beter te kunnen behandelen. Soms komt de oplossing van een bestaand geneesmiddel dat al gebruikt wordt bij andere aandoeningen: *drug repurposing*. Er zijn veel manieren om tot *drug repurposing* te komen. Bij een bepaalde vorm van epilepsie ontdekten onderzoekers in het Verenigd Koninkrijk na verschillende analyses dat het onderliggende probleem een stofwisselingsstoornis was. Daardoor produceerden de patiënten een giftige stof die de werking afzwakt van vitamine B6, een zeer belangrijke vitamine in de hersenen. Ze konden de epileptische aanvallen doen stoppen door de patiënten extra vitamine

B6 te geven. Daarom werd de aandoening ernaar vernoemd: vitamine B6-afhankelijke epilepsie, of met een chemische term pyridoxine-afhankelijke epilepsie.

Het UZA biedt als enige ziekenhuis in België een urinetest aan om te bepalen of het gaat om vitamine B6-afhankelijke epilepsie. 'Vroeger stuurden we stalen door naar ziekenhuizen in het buitenland, nu doen we het zelf', zegt prof. dr. François Eyskens, kliniekhoofd metabole stoornissen bij kinderen. 'De test is belangrijk, want soms reageren kinderen niet meteen op de vitamine B6. Omdat we dankzij de test weten dat het wel degelijk de juiste behandeling is, blijven we het geven. En vaak zien we dan na een paar dagen dat het toch werkt. De methode om de ziekte op te sporen in de urine, hebben we hier in het UZA verder verfijnd.'

Van cijfers naar behandeling

Bij sommige geneesmiddelen begint het proces vanuit onderzoeksresultaten bij andere aandoeningen. Prof. dr. Marc Peeters, diensthoofd oncologie: 'Patiënten die darmkanker gehad hebben,

maar voor hun hartproblemen aspirine nemen, lijken minder risico te lopen op herval van darmkanker.' In een groot Nederlands onderzoek waaraan ook het UZA meewerkt, wordt nu onderzocht of aspirine inderdaad een beschermend effect heeft. Peeters: 'Dat zullen we pas met zekerheid kunnen zeggen binnen drie à vijf jaar.' Het onderzoek start vanuit de wetenschappelijke wereld, met financiële ondersteuning van organisaties als Kom Op Tegen Kanker en het Antikankerfonds. 'De farmaceutische industrie is niet geïnteresseerd in onderzoek met medicijnen waarvan het patent al lang vervallen is. Als universitair ziekenhuis hebben we daarin dus een heel duidelijke rol te vervullen. Als wij dergelijk onderzoek niet doen, dan gebeurt het gewoon niet.'

Gericht op zoek

Drug repurposing kan ook heel gericht gebeuren. Als je weet wat het probleem is bij een bepaalde aandoening, kan je een geneesmiddel inzetten dat daarop zou kunnen inwerken, vanuit kennis over de werking bij andere aan-



doeningen. Neurologe dr. Barbara Willekens: 'Bij MS werkt het afweersysteem te sterk tegen het eigen lichaam waardoor er ontstekingen ontstaan in de hersenen en het ruggenmerg. Als behandeling gebruiken we medicijnen die het afweersysteem kunnen afremmen. Daar zijn ook middelen bij die oorspronkelijk in andere doseringen of vormen gebruikt werden bij hematologische ziekten of orgaantransplantatie.' Een andere belangrijke behandelpiste bij MS is de zenuwbanen en zenuwcellen beschermen: neuroprotectie. 'Een cholesterolremmer lijkt die werking te hebben in hoge dosissen. Het internationale onderzoek daarover loopt nog.'

Niet alle onderzoeken leveren een positief resultaat op. Willekens: 'Het UZA werkte mee aan een grootschalig onderzoek geleid door de VUB naar de mogelijke neuroprotectieve werking van fluoxetine bij

MS. Theoretisch zou dat antidepressivum - bekend onder de merknaam Prozac - kunnen helpen bij MS. Maar uit de studie bleek geen duidelijk beschermend effect. Je kan wel een theorie ontwikkelen die in initieel onderzoek lijkt te kloppen, maar het resultaat in grote studies is niet altijd wat je verwacht, dat hoort bij het onderzoeksproces. Ook bij *drug repurposing* blijft het zoeken en proberen vanuit een goede hypothese en basisonderzoek, tot je een middel vindt dat werkt.'

Toevallige ontdekking

Soms begint het proces vanuit een toevallige vaststelling, zoals bij fenfluramine als middel tegen epilepsie. Het werd in de tweede helft van vorige eeuw gebruikt als eetlustremmer, vaak in een hoge dosis en in combinatie met een ander medicijn. Franse kinderneurologen testten het ook uit bij kinderen met gedragsproblemen. Daarbij

Mogelijk heeft aspirine een beschermend effect bij darmkanker

merkten ze op dat sommige kinderen door het middel minder last hadden van hun epilepsie. Maar de eetlustremmer kwam in opspraak en werd van de markt gehaald.

In Frankrijk viel het onderzoek stil. Maar de Vlaamse kinderneuroloog dr. Marc Boel van het epilepsiecentrum in Pulderbos deed een kleine studie bij een groep patiënten met epilepsie-aanvallen uitgelokt door lichtflitsen. Zij kregen als bijkomend middel tegen epilepsie fenfluramine in een veel lagere dosis. De resultaten waren zeer goed. Bovendien bleken er onder de patiënten een aantal kinderen met het Dravetsyndroom

te zitten, een zeldzame vorm van epilepsie waarover het UZA veel expertise in huis heeft. Dat bracht kinderneuroloog prof. dr. Bertien Ceulemans op het idee om een studie te doen naar het gebruik van fenfluramine bij Dravet, in samenwerking met de collega's van het UZ Leuven.

De resultaten van het onderzoek waren bijzonder positief: over een periode van vijf jaar hadden de kinderen minder aanvallen of waren ze zelfs aanvalsvrij. Fenfluramine kan momenteel enkel gebruikt worden binnen studies, maar dankzij de goede resultaten zal een Amerikaanse farmaceutische firma het middel wellicht in 2020 op de markt brengen. Bovendien lopen er ondertussen nieuwe studies die aantonen dat het middel ook werkt bij andere vormen van epilepsie. Ceulemans: 'Dat zou wereldwijd heel wat patiënten kunnen vooruithelpen.' ©