

NIEUWE BEHANDELOPTIES VOOR AMYLOÏDOSE

'Vroege opsporing en personalized medicine van groot belang'

De afgelopen jaren zijn er nieuwe behandelopties gekomen voor verschillende typen amyloïdose, met name voor ATTR-amyloïdose. 'Dat is een gunstige ontwikkeling', stelt internist-immunoloog dr. Hans Nienhuis van het Expertisecentrum Amyloïdose (UMC Groningen). 'Maar we zijn er nog niet.'

Sterke vermagering en vermoeidheid, cardiomyopathie, nefrotisch syndroom, nierfalen, carpaaltunnelsyndroom, hepatomegalie, splenomegalie, ernstige diarree of juist obstipatie, maagdarmbloedingen, perifere en/of autonome neuropathie, longproblemen, een afnemend gezichtsvermogen. Zomaar een greep uit de lange lijst van ziekteverschijnselen die kunnen voorkomen bij de verschillende typen amyloïdose. De lange lijst en de zeer uiteenlopende symptomen maakt meteen duidelijk waardoor het vaak maanden tot jaren duurt voordat bij de patiënt met amyloïdose de juiste diagnose wordt gesteld. 'Het herkennen van amyloïdose als oorzaak van de klachten van de patiënt vergt het denken in patronen en het verder kijken dan één orgaan', vertelt Nienhuis. Hij is als internist-immunoloog verbonden aan het UMC Groningen en coördinator van het Expertisecentrum Amyloïdose 'Om die reden proberen we vanuit het Expertisecentrum zoveel

mogelijk aandacht te vragen voor amyloïdose, onder andere in de opleiding van cardiologen, neurologen, nefrologen en internisten. De meest gediagnostiseerde vorm van amyloïdose, AL-amyloïdose, vindt zijn oorsprong in een plasmaceldyscrasie, soms als complicatie bij multipel myeloom, non-Hodgkinlymfoom of de ziekte van Waldenström. Hierbij maakt de plasmacel afwijkende vrije lichte ketens van een immuunglobuline.'

Verkeerd gevouwen eiwitten

Amyloïdose is een verzamelnaam voor diverse progressieve en in principe levensbedreigende aandoeningen die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat er fysieke klachten ontstaan als gevolg van het ophopen van eiwitfibrillen in het lichaam, het zogeheten amyloïd. 'Amyloïd ontstaat doordat eiwitten verkeerd vouwen en daardoor aan elkaar gaan plakken', legt Nienhuis uit. 'De vele typen amyloïdose verschillen van elkaar in het soort eiwit – het zogeheten precursoreiwit – waaruit

het amyloïd ontstaat, in de organen waar het amyloïd neerslaat en in de snelheid waarmee dat gebeurt. En dan is er nog onderscheid te maken tussen erfelijke vormen van amyloïdose en verworven vormen van amyloïdose. In het eerste geval leidt een mutatie tot een afwijkend eiwit dat vervolgens verkeerd vouwt; in het tweede geval gaat er iets mis met de vouwing van een normaal eiwit. Bijvoorbeeld als gevolg van een langdurige ontsteking.'

Een vorm van amyloïdose die sinds enkele jaren extra in de belangstelling staat is ATTR-amyloïdose. Die belangstelling is te danken aan de nieuwe behandelopties die er voor deze vorm van amyloïdose recentelijk beschikbaar zijn gekomen. Nienhuis: 'Bij ATTR-amyloïdose ontstaat het amyloïd als gevolg van auto-aggregeren van het eiwit transthyretine. Dit eiwit wordt voornamelijk aangemaakt in de lever en dient als transporteiwit voor retinol en thyroxine in het lichaam. Transthyretine is normaal gesproken een stabiele tetrameer. Het eiwit bestaat dus uit vier moleculen bij elkaar, maar bij patiënten met ATTR-amyloïdose valt het tetrameer gemakkelijk uiteen in monomeren die verkeerd gevouwen zijn en amyloïd vormen. De erfelijke vorm van ATTR-amyloïdose is vrij zeldzaam: we kennen in Nederland ongeveer 100 dragers van een gemuteerd transthyretine-gen van wie ongeveer de helft klinische symptomen heeft zoals neuropathie, cardiomyopathie,



Dr. H.L.A. Nienhuis is internist-allergoloog/immunoloog in het UMC Groningen en gespecialiseerd in de diagnostiek en behandeling van amyloïdose en auto-inflammatoire ziekten. Hij leidt tevens het Expertisecentrum Amyloïdose van het UMC Groningen.

nierfalen en/of glasvochttroubelingen. De ouderdomsvorm komt meer voor: naar schatting 1 op de 5.000 mensen ouder dan 50 jaar heeft in meer of mindere mate deze vorm van ATTR-amyloïdose waarbij hartfalen het belangrijkste symptoom is.'

Drie niveaus

Theoretisch zijn er drie niveaus waarop een behandeling van amyloïdose kan aangrijpen: de aanmaak van het precursoreiwit, de vorming van amyloïd uit de precursor-eiwitten of het (opruimen van het) ontstane amyloïd. 'Ten aanzien van ATTR-amyloïdose zijn er de afgelopen jaren flinke stappen voorwaarts gezet op de eerste twee niveaus: het remmen van de aanmaak van het precursoreiwit transthyretine en het remmen van de vorming van het amyloïd hieruit', vertelt Nienhuis. In de jaren negentig is levertransplantatie geïntroduceerd om de productie van gemuteerd transthyretine bij patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose te verminderen. Immers, de aanmaak van transthyretine vindt voornamelijk plaats in de lever. Levertransplantaties resulteren in een duidelijke verbetering van de overleving bij een deel van de patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose, maar het is een zware ingreep en deze aanpak is niet geschikt voor alle patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose. Daarnaast vormt de beschikbaarheid van een donorlever een beperkende factor. 'Inmiddels is het mogelijk met medicijnen de aanmaak van transthyretine in de lever drastisch te verminderen', aldus Nienhuis.

'Deze medicijnen werken volgens het principe van gene-silencing: ze induceren de afbraak van het mRNA voor transthyretine waardoor het eiwit niet geproduceerd kan worden. Het ene medicijn, patisiran, is een zogeheten *small interfering RNA*, een oligonucleotide dat complementair is aan het mRNA van transthyretine. Binding van patisiran aan het transthyretine-mRNA leidt tot afbraak ervan met als gevolg dat er geen productie van eiwit plaatsvindt.

'Het herkennen van amyloïdose vergt het denken in patronen en het verder kijken dan één orgaan'

Het andere medicijn, inotersen, is een antisense oligonucleotide dat door binding aan het transthyretine-mRNA voorkomt dat het mRNA wordt afgelezen en tot de aanmaak van transthyretine leidt. Zowel patisiran als inotersen zijn vorig jaar door de EMA op grond van positieve resultaten in fase 3-studies goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose.'

Stabiliseren

'Al wat langer op de markt en eveneens succesvol in het vertragen van het ziekteproces en het verbeteren van de overleving bij zowel erfelijke ATTR-amyloïdose als de ouderdomsvorm hiervan, zijn de middelen tafamidis en diflunisal', vervolgt Nienhuis. 'Deze middelen stabiliseren de tetrameer-vorm van het transthyretine. Dit voorkomt het uiteenvallen van de tetrameer in monomeren en daarmee het auto-aggregeren hiervan en de vorming van amyloïdfibrillen.' Tafamidis is in 2011 door EMA goedgekeurd – maar door de FDA afgewezen – en in Nederland verkrijgbaar. Diflunisal, eigenlijk een NSAID, is niet EMA-geregistreerd voor gebruik bij amyloïdose. Nog experimenteel zijn de medicijnen die reeds gevormd amyloïd kunnen opruimen.

Nienhuis: 'De werking daarvan berust op de binding van antilichamen aan de amyloïdfibrillen of bestanddelen daarvan om zo het immuunsysteem aan te zetten om het amyloïd op te ruimen. Hoopgevend waren de resultaten van een fase 1-studie waarin het medicijn miridesap werd gecombineerd met het antilichaam dezamizumab. Een behandeling met deze experimentele medicijnen leidde inderdaad tot het opruimen van bestaande amyloïdeposities. Echter, de bijwerkingen waren van dien aard dat het

fase 2-onderzoek voorlopig is stopgezet. Ook een fase 3-studie met birtamimab, een antilichaam tegen AL-amyloïdfibrillen, is vroegtijdig beëindigd nadat uit de futiliteitsbeoordeling bleek dat het primaire eindpunt van de studie niet zou worden gehaald. Een nadere analyse van de data wees uit dat dit antilichaam de overleving bij patiënten met ernstige cardiale betrokkenheid mogelijk wel verbetert. Mogelijk komt er een vervolgonderzoek met dit middel bij deze patiënten.'

Maatwerk

De standaardbehandeling bij AL-amyloïdose, de meestvoorkomende vorm van amyloïdose richt zich op de plasmacellen. Een combinatie van bortezomib, cyclofosfamide en dexamethason is hierbij de huidige standaard. Maar welke middelen en dosis een patiënt krijgt, is afhankelijk van de orgaanmanifestaties en de lichamelijke conditie van de patiënt. 'Deze ziekte vraagt om maatwerk', aldus Nienhuis. 'Jongere patiënten met een relatief goede conditie komen in aanmerking voor behandeling met hoge dosis melfalan gevolgd door een autologe stamceltransplantatie omdat dit een betere overleving geeft.' Uit een retrospectieve studie bleek de overleving van patiënten met ernstige cardiale betrokkenheid te verbeteren door toevoeging van het antibioticum doxycycline aan de chemotherapie. Waarschijnlijk breekt doxycycline de amyloïdfibrillen af en vermindert de directe toxiciteit van de vrije lichte ketens. Een prospectieve studie met doxycycline bij patiënten met AL-amyloïdose staat in de startblokken. Op dit moment loopt een fase 3-studie →

'Hoe eerder de diagnose wordt gesteld, des te beter de uitkomst'

met daratumumab als toevoeging aan de standaardbehandeling bij patiënten met AL-amyloïdose die nog niet eerder behandeld zijn. Ook lopen er verschillende studies met ixazomib bij patiënten met AL-amyloïdose.

Lange termijn

Al met al gunstige ontwikkelingen voor patiënten met amyloïdose. 'Maar', stelt Nienhuis, 'we zijn er nog niet'. Gerandomiseerde trials laten zien of medicijnen effectief zijn bij groepen patiënten, maar

dit zegt ons niets over het effect ervan bij een individuele patiënt. Nu er nieuwe middelen zijn, is het zaak te onderzoeken hoe we deze middelen effectief kunnen inzetten bij de individuele patiënt. Misschien moeten we middelen gaan combineren zoals tetrameer-stabilisatoren met medicijnen die werken volgens het principe van RNA-interferentie. Ook is inzicht in de langetermijneffecten van de nieuwe medicijnen en inzicht in de langetermijncomplicaties van deze ziekten belangrijk nu de overleving verbetert.

Zo zijn patisiran en inotersen niet in staat de aanmaak van transthyretine in de hersenen en in het retinapigmentepitheel te remmen. Die aanmaak is weliswaar veel geringer dan die in de lever, maar kan toch leiden tot afzetting van amyloïd in de hersenen en in het oog. Dat kan op de lange duur een probleem gaan vormen bij de mensen die dankzij deze middelen nu betere overlevingskansen hebben. Daarnaast is het belangrijk flink in te zetten op het vroegtijdig opsporen van patiënten met amyloïdose. Hoe eerder de diagnose wordt gesteld, des te eerder je kunt interveniëren en des te beter de uitkomst. Dus vroege opsporing van en personalized medicine voor patiënten met amyloïdose is waar we naar toe moeten.' ←