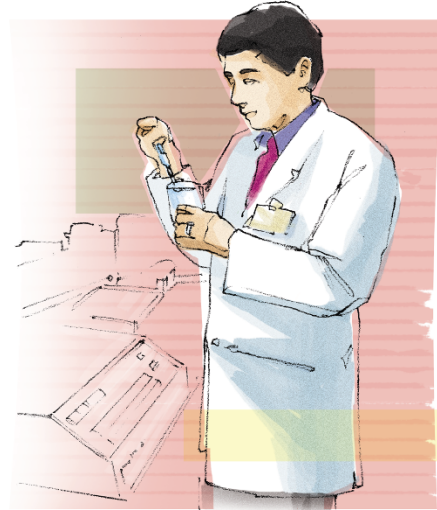




MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

In 1932 beschreef de Nederlandse patholoog J.C. Pompe een 7 maanden oude baby met een sterk vergroot hart, die kort na opname in het ziekenhuis was overleden. Dit was de eerste vermelding van de aandoening die later bekend werd als de ziekte van Pompe (zie bijlage 1 voor meer over de voorgeschiedenis van dr. Pompe). Dertig jaar later ontdekte een wetenschapper in België dat mensen met de ziekte van Pompe een enzym missen dat **zure alfa-glucosidase** of **zure maltase** heet. Dit enzym wordt normaal gesproken aangetroffen in een gedeelte van de cel genaamd het **lysosoom**. Zoals alle enzymen



heeft zure alfa-glucosidase een specifieke taak. Het helpt glycogeen af te breken, een vorm van suiker die wordt opgeslagen in spiercellen en die vrijkomt wanneer het lichaam energie nodig heeft. Zonder het enzym stapelt glycogeen zich op in de cellen en verzwakt het de spieren in het hele lichaam. Sinds het verband tussen zure alfa-glucosidase en de ziekte van Pompe werd ontdekt, zijn onderzoekers over de hele wereld op zoek naar manieren om het ontbrekende enzym te vervangen. Hoewel we de ziekte van Pompe nog niet kunnen genezen, kunnen patiënten met behulp van enzymvervangingstherapie (ERT) het enzym alfa-glucosidase toegediend krijgen waar ze een tekort aan hebben. Het vervangende enzym helpt glycogeen af te breken en voorkomt dat er een abnormale opstapeling in de cellen plaatsvindt.

ERT is een behandeling die bedoeld is om een enzym te vervangen dat mensen met de ziekte van Pompe missen of te weinig produceren. Behandeling met ERT geneest de ziekte van Pompe niet; met andere woorden, het corrigeert het onderliggende genetische defect niet.

V: Wat is enzymvervangingstherapie? Hoe kan het mensen met de ziekte van Pompe helpen?

A: Bij mensen met de ziekte van Pompe is het lysosomaal enzym genaamd zure alfa-glucosidase (GAA) deels of geheel afwezig. Enzymvervangingstherapie (ERT) werkt door het GAA-enzym te vervangen waar een tekort aan is. Enzymvervangingstherapie wordt ook als behandeling toegepast bij andere lysosomale stapelingsziekten, zoals de ziekte van Gaucher type 1 en de ziekte van Fabry.

MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

ERT wordt gemaakt door middel van recombinante gentechnologie, een proces waarmee wetenschappers de genetische samenstelling van een organisme zodanig kunnen veranderen dat het menselijke eiwitten produceert, waaronder enzymen. Dit proces kent drie fasen:

Fase 1 - Cellen kweken om menselijk enzym te produceren:

De productie van ERT begint met het inbrengen van het menselijke gen voor het enzym zure alfa-glucosidase (GAA, het enzym waar mensen met de ziekte van Pompe een tekort aan hebben) in een cellijn.

Zodra de cellen het gen in zich dragen, beginnen ze met de productie van het menselijke GAA-enzym. Om dit mogelijk te maken, worden de cellen onder speciale omstandigheden bewaard in grote tanks, die bioreactoren worden genoemd. Elke dag wordt er vloeistof uit de bioreactor verwijderd en wordt het enzym dat deze cellen hebben geproduceerd, geogst om gezuiverd te worden.

Fase 2 - Zuivering van het enzym:

ERT moet voldoen aan zeer hoge eisen voor zuiverheid en veiligheid. Het enzym wordt gezuiverd met behulp van een proces dat kolomchromatografie wordt genoemd. Chromatografie is een methode waarmee de verschillende componenten van een mengsel van elkaar worden gescheiden en geïsoleerd, om zo ongewenste stoffen te verwijderen. Naarmate het enzym door de verschillende chromatografiekolommen wordt geleid, wordt het steeds zuiverder.

Fase 3 - Vullen en afwerken:

Na zuivering wordt het enzym in steriele glazen flacons gedaan. Nadat de flacons gevuld zijn, worden ze ongeveer 48 uur in een vriesdroger geplaatst. In de vriesdroger verdampt water uit het enzym en blijft er een cake-achtige, droge stof achter. In deze vorm is het enzym stabiel. Gedurende het productieproces worden verschillende tests uitgevoerd om zeker te zijn dat de behandeling aan de hoogste normen voldoet. Elke flacon wordt geïnspecteerd voordat die wordt vrijgegeven voor gebruik door patiënten.

Het maken van ERT is een complex proces dat meerdere maanden in beslag neemt, waar ook vele jaren van ontwikkeling en testen aan vooraf zijn gegaan om het mogelijk te maken.

ERT wordt **intraveneus** (oftewel rechtstreeks in de bloedbaan) toegediend, zodat het de spieren kan bereiken en daar het glycogeen kan afbreken dat zich ophoopt in de cellen en schade veroorzaakt. Hoewel ERT de ziekte van Pompe niet geneest, kan het de progressie van spierzwakte vertragen en kan het de spierfunctie helpen verbeteren. ERT

MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

is een langetermijnbehandeling die op regelmatige basis wordt toegediend. De dosis is gebaseerd op het gewicht of de leeftijd van de patiënt.

Een aantal behandelingen van de volgende generatie wordt onderzocht en is beschikbaar. Om meer te weten te komen, raadpleeg het informatiegedeelte van Pompe Connections, de IPA-website of neem contact op met uw nationale patiëntenorganisaties.

V: Wat is het ontwikkelproces van nieuwe behandelingen?

A: Nieuwe behandelingen ontwikkelen, testen en er goedkeuring voor krijgen is een proces met veel cruciale stappen. Van preklinische ontwikkeling tot uiteindelijke goedkeuring van de geneesmiddelen neemt het ongeveer tien jaar in beslag. Hieronder volgt een algemene beschrijving van de verschillende stadia van geneesmiddelenontwikkeling in de Verenigde Staten.

Preklinische tests:

Preklinische tests worden uitgevoerd om de veiligheid van een onderzoeksbehandeling te beoordelen voordat deze aan mensen wordt toegediend, en om te beoordelen wat het mogelijke effect van de behandeling is op een ziekte. In dit stadium testen wetenschappers de behandeling in een laboratorium en met behulp van dierproeven om veiligheidsgegevens te verzamelen en de biologische activiteit op de beoogde ziekte te beoordelen.

Klinische onderzoeken:

Klinische onderzoeken zijn wetenschappelijke onderzoeken die testen hoe goed nieuwe medische behandelingen werken bij mensen. Elk onderzoek beantwoordt wetenschappelijke vragen en probeert betere manieren te vinden om een ziekte te voorkomen, op te sporen, te diagnosticeren of te behandelen. Klinische onderzoeken kunnen ook een nieuwe behandeling vergelijken met een bestaande behandeling.

Elk klinisch onderzoek heeft een protocol, of actieplan, voor het uitvoeren van het onderzoek. In dit plan wordt beschreven wat er in het onderzoek wordt gedaan, hoe het wordt uitgevoerd en waarom elk deel van het onderzoek nodig is. Elk onderzoek heeft zijn eigen regels over wie kan deelnemen. Sommige onderzoeken hebben vrijwilligers met een bepaalde ziekte nodig. Sommigen hebben gezonde mensen nodig. Anderen willen alleen mannen of alleen vrouwen.

In de Verenigde Staten is een onafhankelijk comité van artsen, statistici en mensen uit de gemeenschap verantwoordelijk voor het goedkeuren en controleren van het protocol.

MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Ze zorgen ervoor dat de risico's klein zijn en dat de mogelijke voordelen ertegen opwegen.

Klinische onderzoeken kennen 4 fasen:

Klinisch onderzoek fase I

Fase I-onderzoek wordt uitgevoerd om een nieuwe biomedische behandeling voor het eerst te testen bij een kleine groep mensen (bijv. tussen de 20-80 personen) om de veiligheid te beoordelen, bijvoorbeeld het bepalen van een veilig doseringsbereik en het identificeren van bijwerkingen.²

Klinisch onderzoek fase II

Fase II-onderzoek wordt uitgevoerd om een behandeling te bestuderen bij een grotere groep mensen (een paar honderd) om de werkzaamheid te bepalen, oftewel of het werkt zoals bedoeld, en om de veiligheid ervan nader te beoordelen.²

Klinisch onderzoek fase III

Fase III-onderzoek wordt uitgevoerd om de werkzaamheid van een behandeling te bestuderen bij grote groepen onderzoeksdeelnemers (van enkele honderden tot enkele duizenden) door de behandeling te vergelijken met andere standaard- of experimentele behandelingen (of met niet-interventionele standaardzorg). Fase III-onderzoek wordt ook gebruikt om bijwerkingen te controleren en om informatie te verzamelen waarmee de behandeling veilig kan worden gebruikt.²

Klinisch onderzoek fase IV

Fase IV-onderzoek wordt uitgevoerd nadat een behandeling op de markt is gebracht. Deze onderzoeken zijn opgezet om de doeltreffendheid van de goedgekeurde behandeling bij de algemene bevolking te controleren en om informatie te verzamelen over eventuele bijwerkingen die verband houden met wijdverbreid gebruik over langere perioden.²

MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Zodra de behandeling op de markt is, kunnen aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling tijdens routinematig gebruik te beoordelen, of om de behandeling bij nieuwe patiëntengroepen te beoordelen.¹

V: Wat zijn de voordelen en risico's van meedoen aan een klinisch onderzoek?

A: Voor zeldzame aandoeningen zoals de ziekte van Pompe kan deelname aan een wetenschappelijk onderzoek patiënten toegang geven tot experimentele behandelingen die hun leven mogelijk kunnen verbeteren, redden of verlengen. “Expanded Access Programs” (programma's voor uitgebreide toegang) kunnen ook toegang tot de behandeling verschaffen aan patiënten die al ernstiger ziek zijn en anders mogelijk niet in aanmerking komen voor een klinisch onderzoek. Gerandomiseerde onderzoeken zijn onderzoeken die grotere aantallen patiënten inschrijven, maar ze toewijzen aan verschillende groepen om behandelingen te vergelijken. Deze onderzoeken kunnen mensen met minder ernstige ziekte de kans geven om met de behandeling te beginnen voordat spierzwakte verergert en ze ernstig gehandicapt raken. Omdat uw gezondheid nauwlettend wordt gecontroleerd, heeft u door mee te doen aan een klinisch onderzoek ook toegang tot medische zorg van experts op het gebied van de ziekte van Pompe.

Voordat u beslist om deel te nemen aan een klinisch onderzoek, is het belangrijk om de mogelijke risico's af te wegen tegen de voordelen. Lees het protocol en praat met uw zorgverlener (of die van uw kind) om een beter idee te krijgen van de kansen om geaccepteerd te worden in het klinisch onderzoek en hoelang het kan duren voordat de behandeling begint. Bedenk welke invloed deelname aan een onderzoek kan hebben op uw gezondheid, uw familie, uw werk en andere dingen die voor u belangrijk zijn. Zorg ervoor dat u vraagt wat voor soort ondersteuning er beschikbaar is, als u besluit om u aan te melden. Zorg ervoor dat u ook vraagt of uw reiskosten naar het onderzoekscentrum gedekt worden.

V: Hoe kan ik meer te weten komen over klinische onderzoeken die bij mij in de buurt plaatsvinden? Zie het gedeelte “Meer informatie” en de Pompe Connections-brochure “Gentherapie”.

¹ Klinische onderzoeken begrijpen: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

MEDISCHE VOORUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN POMPE

Deze publicatie is bedoeld om algemene informatie te verstrekken over het behandelde onderwerp. Het wordt gedistribueerd als een openbare dienst door de International Pompe Association, met dien verstande dat de International Pompe Association hiermee geen medische of andere professionele diensten verleent. Geneeskunde is een wetenschap die voortdurend in ontwikkeling is. Menselijke fouten en veranderingen in de praktijk maken het onmogelijk om de exacte nauwkeurigheid van dergelijke complexe materialen te garanderen. Bevestiging van deze informatie door middel van andere bronnen, en met name door de arts, is vereist.