

Overzicht onderzoek



1 Introductie

Laatste update: 12 september 2018

Het doel van dit overzicht is om patiënten en ouders te informeren over de verschillende therapieën voor de Duchenne spierdystrofie (DMD) die momenteel worden onderzocht, om de voor- en nadelen van elke aanpak te beschrijven en om de hindernissen op te sommen die moeten worden overwonnen voordat deze therapieën kunnen worden toegepast op patiënten.

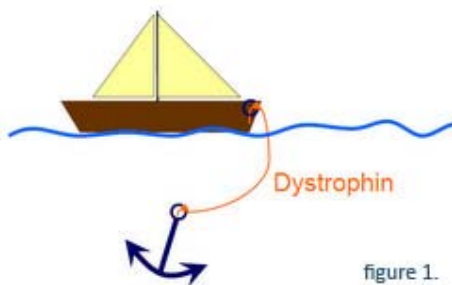
Opmerking: Er wordt veel onderzoek gedaan naar therapieën voor Duchenne en het verandert snel, waardoor het onmogelijk is om elke benadering in een kort overzicht op te nemen. Daarom wordt een algemeen overzicht van de belangrijkste benaderingen gegeven.

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in september 2018.

Annemieke Aartsma-Rus is dankbaar voor de financiering van Duchenne Parent Project (Nederland) en Duchenne Parent Project Onlus (Italië) voor reiskosten, die het mogelijk maken om jaarlijkse internationale bijeenkomsten bij te wonen in de VS en Italië.

1.1 Het probleem

Duchenne spierdystrofie wordt veroorzaakt door mutaties (genetische fouten) die de genetische code van het dystrofine-gen verstoren. Dit gen wordt normaliter door spiercellen vertaald in het dystrofine-eiwit, dat het skelet van de spiervezels verbindt met de beschermende laag aan de buitenkant van de vezels. Deze link stabiliseert spiervezels tijdens het samentrekken van spiercontractie (bewegingen). Ik leg de functie van dystrofine vaak uit door de analogie van een anker (het skelet van de spier) en een boot (de beschermende laag buiten), waarbij dystrofine het touw is dat die twee verbindt (figuur 1).

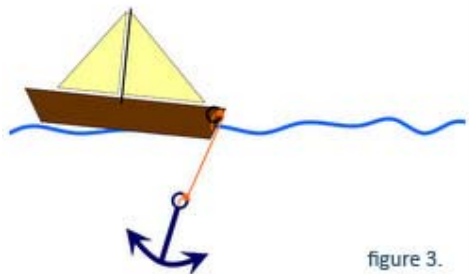


Door de verstoring van de genetische code kan de cel alleen het begin van het eiwit produceren en gaat de verbinding verloren (de boot is niet langer gekoppeld aan het anker

(figuur 2)). Daardoor beschadigen de spiervezels van Duchenne zeer gemakkelijk, zelfs tijdens normale beweging.



Mutaties in het dystrofine-gen die de genetische code niet verstoren, maken de vorming mogelijk van een dystrofine-eiwit dat gedeeltelijk functioneel is (d.w.z. het kan het anker met de boot verbinden, maar het is iets korter (figuur 3)). Deze mutaties zijn geassocieerd met de minder ernstige Becker spierdystrofie.



1.2 Therapeutische ontwikkelingen

Er zijn talrijke soorten therapieën in ontwikkeling en de meerderheid volgt hetzelfde traject van preklinisch naar klinisch onderzoek. Eerst wordt de aanpak getest in gekweekte van patiënten afkomstige cellen, vervolgens in [diermodellen](#) van de ziekte (meestal de [mdx-muis](#)) en vervolgens, wanneer de resultaten in cellen en dieren voldoende overtuigend zijn, in patiënten (klinische studies). Dit deel van de therapeutische ontwikkeling kan heel lang duren, omdat er vaak onvoorziene problemen ontstaan, die overwonnen moeten worden. Klinische studies zijn onderverdeeld in twee fasen: de studies in de vroege fase worden voornamelijk uitgevoerd om aan te tonen dat de aanpak veilig is, terwijl in latere fasestudies het doel is aan te tonen dat de behandeling zowel effectief als veilig is. Het is goed om in gedachten te houden dat, terwijl elke stap cruciaal is, de volgende stap altijd uitdagender is. Dus als een medicijn in een eerste stap werkt (bijvoorbeeld in cellen), is dit geen garantie voor verdere successen in studies met dieren en mensen.

1.3 Mogelijke oplossingen

- [Gentherapie](#)
- [Celtherapie](#)
- [Medicijnen](#)
- [Verbetering van de spiermassa](#)
- [Mutatie specifieke therapieën](#)

2 Gentherapie

Laatste update: 27 september 2018

Doel

Een gezond gen toedienen aan de Duchenne-spiere, om normale dystrofine productie mogelijk te maken.

Achtergrond

Genen bestaan uit DNA en bevinden zich op chromosomen, die in de kernen van alle cellen aanwezig zijn. Het dystrofine-gen bevat de genetische code voor dystrofine, die door de cel kan worden gelezen en kan worden vertaald in het dystrofine-eiwit.

Uitdaging 1

We hebben veel spieren - ongeveer 30-40% van ons lichaamsgewicht is spierweefsel - en we hebben meer dan 750 verschillende spieren, die elk bestaan uit miljarden en miljarden cellen. Het gezonde gen moet terechtkomen in een aanzienlijk deel van de celkernen van alle spieren.

Oplossing

Gelukkig is er een organisme dat vrij goed is in het infecteren van cellen en daarbij het toedienen van genen: het virus. Zo zijn op het gebied van gentherapie virale vectoren ontwikkeld, waarbij de virale genen verwijderd zijn, waardoor er ruimte is voor het nieuwe gen en de gemodificeerde virussen zijn niet langer ziekteverwekkend.

Uitdaging 2

De meeste virussen willen delende cellen infecteren. Spierweefsel deelt nauwelijks en is dus een slecht doelwit. Bovendien worden spiervezels omhuld door lagen bindweefsel, die virale deeltjes tegenhouden, zodat het virus de spiervezel niet kan bereiken om zijn dystrofine-gen te injecteren.

Oplossing

Er is een virus dat relatief goed is in het infecteren van spiercellen, het zogenaamde AAV-virus. Dit virus kan menselijke cellen infecteren maar is niet pathogeen (het veroorzaakt geen ziekte).

Uitdaging 3

Helaas is het AAV-virus zo klein dat de genetische code van dystrofine niet past (het hele gen is ~500 keer zo groot, de genetische code ~4 keer zo groot).

Oplossing

Wetenschappers hebben geprobeerd om het kleinst mogelijke dystrofine-gen te creëren, die alleen de meest essentiële delen bevat (microdystrofine). De genetische code van dit microdystrofine is klein genoeg om in de AAV-vector te passen.

In het Duchenne-muismodel (*mdx*-muis) resulteerde behandeling met microdystrofine bevattende AAV-virussen in een verbeterde spierkwaliteit en -functie.

Uitdaging 4

Toen een hondenmodel (Golden Retriever Muscular Dystrophy (GRMD)) werd behandeld met AAV-microdystrofine, resulteerde dit in een ontstekingsreactie. Daardoor werden cellen geïnfecteerd met het microdystrofine bevattende AAVs- vernietigd door het immuunsysteem. Uit klinische proeven bij mensen met andere genen (bijvoorbeeld om hemofilie te

behandelen) weten we dat AAV ook een ontstekingsreactie bij mensen veroorzaakt. Het immuunsysteem zal alle vreemde indringers (virussen, bacteriën, parasieten) aanvallen en kan niet weten dat het virus dit keer een goed gen draagt.

Oplossing

Manieren om de ontstekingsreactie te verminderen worden momenteel onderzocht. Dit kan worden gedaan door met hoge doses corticosteroiden de ontstekingsreactie te onderdrukken.

Ter overweging

Ongeveer 20% van de personen is geïnfecteerd met een subtype van AAV. Deze personen hebben antilichamen tegen AAV die zouden voorkomen dat ze virale vectoren van dat specifieke subtype zouden ontvangen.

Klinische studies (1)

Een [eerste klinische studie](#) waarbij patiënten lokaal AAV-microdystrofine injecties in de armspier kregen, werd uitgevoerd in de VS (Mendell, Xiao Xiao en Samulski). De resultaten van deze proef zijn [gepubliceerd](#). De auteurs rapporteren zeer slechte expressie van hun microdystrofine versie en de verwachte ontstekingsreactie op AAV.

Uitdaging

Zoals genoemd, vormen de spieren 30-40% van ons lichaam. Om effect te hebben, moeten alle spieren of spiergroepen behandeld worden in plaats van een klein deel van een enkele spier. Dit vereist echter enorme hoeveelheden virus (een jonge jongen weegt ongeveer 4000 keer zoveel als een jonge muis).

Oplossing

Na het optimaliseren van het productieproces kunnen er veel meer virale deeltjes worden geproduceerd van klinische kwaliteit, waardoor studies uitgevoerd kunnen worden waarbij de virale deeltjes intraveneus geïnjecteerd worden en het hele lichaam behandeld kan worden in plaats van alleen kleine stukjes spier.

Klinische studies (2)

Momenteel lopen drie klinische trials met AAV-microdystrofine. In een [klinische studie in Columbus, Ohio \(gecoördineerd door Sarepta Therapeutics\)](#) wordt AAV-microdystrofine intraveneus toegediend aan jonge Duchenne-patiënten in combinatie met een hoge dosering corticosteroiden. Tot nu toe zijn drie patiënten behandeld. [Analyse](#) van spierbiopten 90 dagen na behandeling liet zien dat bij elke patiënt in het merendeel van de spiervezels microdystrofine tot expressie gebracht werd. In totaal was dit ongeveer 40% van het niveau dat in gezonde spieren tot expressie komt. In juli 2018 werd de studie [opgeschort](#) nadat een onzuiverheid geconstateerd was in de grondstoffen die voor de synthese gebruikt worden. Inmiddels is de studie echter weer [voortgezet](#).

Een studie gecoördineerd door [Solid Ventures](#) met behulp van een enigszins andere AAV-microdystrofine werd opgeschort nadat de eerste patiënt ernstige bijwerkingen kreeg na injectie van de AAV-microdystrofine. In juni 2018 is de studie weer [voortgezet](#). Tegelijkertijd is [Pfizer](#) bezig met een studie met een enigszins ander AAV-microdystrofine.

Ter overweging

Een recent veiligheidsonderzoek bij honden en apen toonde aan dat hoge doses AAV-vectoren tot lever- en hersenproblemen kunnen leiden. Hierbij moet vermeld worden dat

het in deze studie gebruikte vectortype verschilt van degenen die gebruikt zullen worden voor klinische studies met microdystrofines.

AAV integreert niet in het menselijke DNA. Dit is goed vanuit een veiligheidsperspectief, maar betekent ook dat na verloop van tijd het microdystrofine-gen verloren kan zijn gegaan. [Studies](#) met dystrofische honden suggereren dat het merendeel van het afgeleverde gen na 5 jaar verloren is gegaan. Het is niet bekend of dit bij mensen ook het geval is.

3 Cel therapie

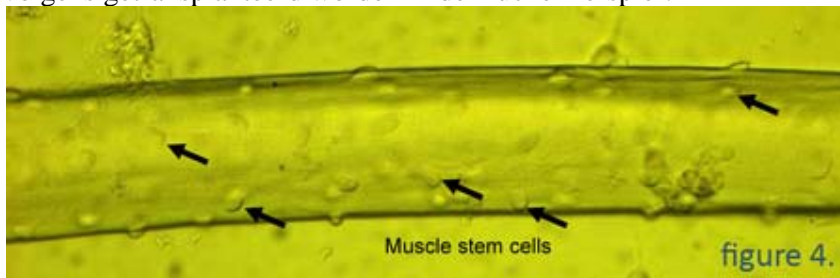
Laatste update: 12 september 2018

Doel

Om aan Duchenne-spiereen spiercellen van een gezonde donor (met een gezond gen) af te leveren om het verloren spierweefsel te vervangen en normale dystrofine productie door de donorcellen mogelijk te maken.

Achtergrond

Spier bestaat uit spiervezels die zich niet delen en spierstamcellen die bovenop de vezel liggen (figuur 4). Wanneer de spiervezel beschadigd is, zullen deze spierstamcellen (ook wel satellietcellen of myoblasten genoemd) zich gaan delen en migreren naar de plek van de beschadiging en fuseren met de beschadigde spier om deze te repareren. Deze stamcellen kunnen geïsoleerd worden uit een spierbiopt en vermeerderd worden in het laboratorium om vervolgens getransplanteerd worden in de Duchenne-spier.



Uitdaging 1

Spierstamcellen zijn niet in staat om zich van de bloedbaan naar de spieren te verplaatsen.

Oplossing

Lokale injectie in aangetaste spieren.

Uitdaging 2

Zelfs spierencellen die rechtstreeks in spieren worden geïnjecteerd, verplaatsen zich niet verder dan 1-2 mm van de injectieplek.

Oplossing

Voer meerdere injecties uit (bijvoorbeeld 100 in een vierkante cm). Dit is getest bij [Duchenne-patiënten](#) ([zie ook hier](#)) en dystrofine-positieve cellen werden inderdaad op de injectieplaatsen waargenomen.

Klinische studie

In Canada is een klinische studie waarbij spierstamcellen werden geïnjecteerd met 100 injecties in een klein spiergebied (0,25-1 cm²) ([Tremblay](#) en [Skuk](#)). De behandeling was

veilig en dystrofie-positieve vezels konden waargenomen worden in een biopst uit het behandelde gebied. [Een nieuwe studie](#) met lokale spierceltransplantatie in een onderarmspier van patiënten van 16 jaar en ouder is aan de gang in Canada.

Uitdaging 3

Desondanks is het niet haalbaar om deze vorm van behandeling te gebruiken om spiercellen te leveren aan alle spieren in het lichaam.

Oplossing

Er zijn andere stamcellen aanwezig in het bloed, bloedvatwanden en vetweefsel die ook kunnen bijdragen aan spiervorming. Deze cellen kunnen in het lab geïsoleerd en vermeerderd worden. Een voordeel is dat deze cellen waarschijnlijk vanuit de bloedbaan naar spieren kunnen migreren, waardoor behandeling van het gehele lichaam mogelijk is.

Uitdaging 4

Hoewel deze cellen kunnen deelnemen aan spiervorming, is de efficiëntie op dit moment erg laag (<1% van de getransplanteerde cellen komt in de spieren terecht).

Lopend

In Italië is een [studie](#) gedaan waarbij CD133+ cellen verkregen werden van Duchenne-patiënten (geïsoleerd uit bloed), vermeerderd werden in het laboratorium en vervolgens terug getransplanteerd werden in handspiers van patiënten (Torrente).

Toekomst

Manieren om de efficiëntie van deze aanpak te vergroten worden momenteel onderzocht. Veelbelovende resultaten zijn verkregen in muis- en hondmodellen met "mesangioblasten" (groep van Giulio Cossu) en "CD133+" cellen (groep van Ivan Torrente).

Klinische studie

Een studie om de veiligheid van transplantatie van mesangioblasten (verkregen van niet-aangedane broers) bij Duchenne-patiënten te beoordelen, is gedaan in Italië ([Cossu](#)). Vijf patiënten werden intra-arterieel geïnjecteerd met mesangioblasten. Dit was een veiligheidsonderzoek en er werd geen verbetering van de spierfunctie verwacht of gezien. Er wordt verder gewerkt aan de verbetering van het transplantatieprotocol voor mogelijke toekomstige studies.

Uitdaging 5

Het is moeilijk om voldoende stamcellen voor transplantatie te verkrijgen, omdat deze stamcellen slechts een beperkte capaciteit om te delen hebben.

Oplossing

Het is nu mogelijk om volwassen cellen te herprogrammeren zodat ze stamcelkenmerken krijgen (geïnduceerde pluripotente stamcellen of iPS-cellen). Deze cellen hebben een enorm capaciteit om zich te delen en kunnen zich differentiëren in alle mogelijke celtypen. Het is echter de kunst om ze alleen te laten differentiëren in spiervoorlopercellen. Er wordt momenteel gewerkt aan het genereren van iPS-cellen van klinische kwaliteit en aan de optimalisatie van de methode om spiervoorlopercellen te verkrijgen op een veilige, efficiënte en gestandaardiseerde manier.

Uitdaging 6

Transplantatie van donorspieren zal een ontstekingsreactie opwekken (zoals de transplantatie van elk weefsel in een andere persoon).

Oplossing a

Toediening van geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken. Dit is een standaardbehandeling voor personen die donorweefsel ontvangen. Helaas is chronische behandeling met deze geneesmiddelen niet zonder bijwerkingen (bijv. de persoon wordt vatbaarder voor infecties).

Oplossing b

Isoleer spiercellen van de patiënten, vermeerder ze in het laboratorium en behandel ze (bijvoorbeeld met gentherapie) in het laboratorium. Transplanteer vervolgens de eigen cellen van de patiënt terug (autologe transplantatie). Gentherapie is veel efficiënter in cellen (in het laboratorium) dan in weefsel (in een persoon). Bovendien is onderdrukking van het immuunsysteem mogelijk niet nodig, omdat de eigen cellen van de patiënt worden getransplanteerd.

Uitdaging 7

Om dit te laten werken, moeten de methodes om spiercellen of andere stamcellen efficiënt aan spieren te leveren nog steeds worden geoptimaliseerd (zie uitdaging 1-4). Bovendien is het nog steeds mogelijk dat het immuunsysteem reageert op de getransplanteerde cellen, ook al zijn ze afkomstig van de patiënt: vanwege de manipulatie in het laboratorium zijn de cellen waarschijnlijk veranderd waardoor ze door het immuunsysteem herkend kunnen worden.

Oplossing

In het laboratorium is het nu mogelijk om kleine veranderingen in het DNA van een cel aan te brengen zonder een gen toe te voegen (met behulp van DNA-"scharen". Verschillende types zijn ontwikkeld: ZNF, TALEN en RGN (ook wel CRISPR/Cas9 genoemd)). Deze DNA-scharen zijn nog niet erg efficiënt. In gekweekte cellen moest de cel waarin de schaar succesvol was, geïdentificeerd (gewoonlijk slechts in ~1 op 1000 cellen) en vervolgens vermeerderd worden om getransplanteerd te worden in muismodellen.

Over het algemeen is de genetische fout in de dystrofine vrij groot en de DNA-schaar kan grote fouten niet herstellen. Het is echter mogelijk om een fout te introduceren waarmee een exon permanent verborgen kan worden ([zie exon skipping sectie](#)). Dit werk bevindt zich in een vroeg stadium en er zal nog heel wat werk verzet moeten worden om te beoordelen of deze methode veilig is en of deze toepasbaar is op mensen. In 2016 toonden drie publicaties in het tijdschrift Science een proof-of-concept van deze aanpak in het *mdx*-muismodel en in 2018 is een [artikel](#) verschenen dat proof-of-concept liet zien in een hondmodel. Hoewel dit bemoedigend is, moet men in gedachten houden dat de DNA-schaar moet worden afgeleverd aan de meeste spiercellen. Als zodanig staat het voor uitdagingen van gentherapie of celtherapie met betrekking tot de translatiestap van muizen naar grotere dieren en mensen. Daarnaast is meer onderzoek nodig om te beoordelen hoe specifiek de scharen zijn en of het veilig is om ze in mensen te gebruiken.

Een andere manier om stamcellen te gebruiken

Hartstamcellen kunnen mogelijk de hartpathologie tijdelijk vertragen bij DMD-patiënten door beschermende groeifactoren te produceren. Dit effect is van voorbijgaande aard, omdat de stamcellen zullen sterven. Capricor heeft een [veiligheidsonderzoek](#) uitgevoerd bij DMD-patiënten met hartaandoeningen om te beoordelen in hoeverre lokale injectie van

donorhartstamcellen in het hart getolereerd wordt. De procedure werd goed verdragen en er was een kleine afname van fibrose (bindweefselvorming) waarneembaar in harten van patiënten in de behandelde groep. Verder was er een trend te zien in een verbetering van de functie van de bovenste ledematen. Capricor plant vervolgstudies om de bevindingen te bevestigen en te testen of intraveneuze toediening van de stamcellen mogelijk is. De stamcellen zullen elke drie maanden geïnjecteerd worden.

4 Medicijnen

Laatste update: 12 april 2017

Doel

Gebruik geneesmiddelen om de verschillende aspecten van ziektepathologie te behandelen.

Achtergrond

Door het verlies van dystrofine worden de spiervezels van de patiënt tijdens beweging continu beschadigd. Verloren spierweefsel wordt vervangen door littekenweefsel ("fibrose") en vetweefsel ("adiposis"). Dit proces is onomkeerbaar en wordt verergerd door een ontstekingsreactie veroorzaakt door de spierbeschadiging. Geneesmiddelen kunnen helpen de spiergroei te verhogen ter compensatie van het verloren spierweefsel. Als alternatief kunnen ze het immuunsysteem onderdrukken of de vorming van littekenweefsel remmen.

Nadeel

De medicijnen behandelen alleen de symptomen van de ziekte, niet de oorzaak. Desondanks kan dit, wanneer succesvol, de progressie van de ziekte vertragen.

Voordeel

Geneesmiddelen kunnen over het algemeen oraal worden ingenomen en op alle spieren in het lichaam inwerken (geen toedieningsproblemen zoals gezien werden bij gen- en celtherapie). Soms kunnen geneesmiddelen die al worden gebruikt voor de behandeling van andere ziekten, ook worden gebruikt voor Duchenne-patiënten. Dit versnelt de overgang naar klinische toepassing, omdat er al veel informatie bekend is over het medicijn (bijvoorbeeld toxiciteit, dosis etc.).

Er is een groot aantal geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze heilzaam zijn in Duchenne-patiënten en/of dystrofische muismodellen. In deze sectie vermelden we de medicijnen die zijn getest bij patiënten en degenen die veelbelovende resultaten lieten zien in muismodellen.

We hebben de verschillende medicijnen verdeeld in de volgende gebieden:

- [Ontstekingsremmende medicijnen](#)
- [Medicijnen om de bindweefselvorming te verminderen](#)
- [Medicijnen om de vasodilatatie \(vaatverwijdering\) te verbeteren](#)
- [Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren](#)
- [Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen](#)

4.1 Ontstekingsremmende medicijnen

Laatste update: 12 september 2018

4.1.1 Corticosteroiden (prednison, deflazacort etc.)

Doel

Het immuunsysteem onderdrukken om de vorming van littekenweefsel te verminderen.

Achtergrond

Corticosteroiden zijn een groep geneesmiddelen die het immuunsysteem kunnen onderdrukken. Beschadiging van het spierweefsel veroorzaakt een ontstekingsreactie (het lichaam weet niet wat de oorzaak is van de schade - het zouden virussen, bacteriën etc. kunnen zijn). Hoewel de ontstekingsreactie de beste intenties heeft (om het lichaam te beschermen tegen infecties), vergroot het immuunsysteem in dit geval de ernst van de ziekte. Immuncellen scheiden giftige stoffen af (gericht op het doden van bacteriën etc.), die de spierschade verder vergroten en de vorming van littekenweefsel verhogen.

Door het immuunsysteem te onderdrukken met corticosteroiden, zal de spierbeschadiging minder ernstig zijn en zal minder littekenweefsel gevormd worden.

Klinische studies

Niet [veel studies](#) zijn uitgevoerd om patiënten die met corticosteroiden en patiënten zonder behandeling werden behandeld, te vergelijken, of om de ene corticosteroid met de andere te vergelijken (bijv. prednison met deflazacort), maar de algemene consensus is dat corticosteroiden de ziekteprogressie vertragen en daarom deel uitmaken van de [standaardzorg voor DMD](#). Het zal de rolstoelafhankelijkheid met ~1-3 jaar vertragen, de spierkracht en -functie tijdelijk verbeteren en het verlies van de ademhalingsfunctie vertragen. Steroiden worden nog niet lang genoeg gebruikt om te weten of ze ook de overlevingskans verhogen.

Het is zeer waarschijnlijk dat corticosteroiden ook op andere niveaus werken dan immuunsuppressie (men denkt dat ze de expressie van utrofine kunnen verhogen en/of spiervezels kunnen stabiliseren, waardoor ze minder gevoelig zijn voor beschadiging). Dit wordt nog onderzocht. De bevinding dat geneesmiddelen die alleen het immuunsysteem onderdrukken minder effectief zijn dan corticosteroiden ([zie bijvoorbeeld hieronder in de rubriek over cyclosporine](#)), onderstreept dit idee.

Uitdaging 1

Corticosteroiden moeten regelmatig en langdurig ingenomen worden. Dit leidt bij de meeste patiënten tot bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gewichtstoename, depressie, gedragsproblemen, groeiachterstand, vertraagde puberteit en verlies van botmassa, maar er zijn er nog veel meer beschreven.

Oplossing a

Voor sommige patiënten kunnen de bijwerkingen verminderd worden door een "aan-uit" behandelingschema. Steroiden worden b.v. alleen om de week of alleen tijdens weekdays en niet in het weekend, ingenomen of alleen hoge doses tijdens het weekend. Bij sommige patiënten treden minder bijwerkingen bij het gebruik van deflazacort.

Oplossing b

Sommige patiënten verdragen geen chronische behandeling met corticosteroiden. Als de bijwerkingen zwaarder wegen dan de voordelen (bijv. zodanige gewichtstoename dat het

de spierfunctionaliteit eerder schaadt dan verbetert), kan het het beste zijn om de behandeling te staken (dit mag natuurlijk alleen worden gedaan na overleg met de behandelende arts, aangezien abrupt stopzetten van de steroïdebehandeling kan leiden tot ernstige bijwerkingen).

Uitdaging 2

Er zijn veel verschillende behandelingschema's voor corticosteroïden die gebruikt worden door verschillende patiënten. Het is nog niet bekend of het ene schema beter werkt dan het andere. Bovendien, voor klinische studies naar andere therapieën, zou het de voorkeur verdienen als alle patiënten in de studie een meer gestandaardiseerd schema zouden gebruiken.

Oplossing

De [FOR-DMD](#)-studie vergelijkt de gunstige effecten en bijwerkingen van de meest gebruikte doseringsschema's van prednison (dagelijkse behandeling versus tien dagen wel - tien dagen niet) en dagelijkse behandeling met deflazacort. De studie vindt plaats in meer dan 40 spierklinieken in de VS, Canada, het VK, Duitsland en Italië. Inmiddels zijn alle patiënten voor deze studie gerekruteerd.

Uitdaging 3

Het is onbekend wanneer het beste met corticosteroïden begonnen kan worden. Vanwege de nadelige effecten (groeiachterstand, obesitas en verhoogde osteoporose (botontkalking)) starten de meeste artsen niet voor het 3^e tot 4^e levensjaar.

Klinische studie

Om te testen of starten vóór de leeftijd van drie jaar zinvol is, is een [klinische studie](#) met 1-30 maanden oude DMD-patiënten bezig. Patiënten nemen slechts tweemaal per week een hoge dosis prednison om de kans op bijwerkingen te verkleinen.

4.1.2 Vamorolone

Vamorolone (voorheen VBP15) is een niet-steroïde geneesmiddel ontwikkeld door Reveragen Biopharma. De hoop is dat dit middel de gunstige effecten van corticosteroïden heeft, maar niet de bijwerkingen. In het *mdx*-muismodel werd dit inderdaad waargenomen. Een [fase 1 studie](#) met gezonde vrijwilligers is afgerond. Ook een [fase 2a studie](#) met patiënten in de VS is afgerond en een placebo-gecontroleerde fase 2b studies zijn momenteel bezig in de [VS](#) en [Europa](#).

4.1.3 Edasolonexent

CAT-1004 (edasolonexent) is een ontstekingsremmend geneesmiddel ontwikkeld door Catabasis. Het is getest bij gezonde volwassenen. Een gecombineerde fase 1/2 studie met DMD-patiënten is onlangs [afgerond](#). Edasolonexent was veilig en werd goed verdragen. Bij vergelijking van de placebo- en de behandelingsgroep na 12 weken behandeling met MRI kon echter geen ontstekingsremmend effect waargenomen worden. Alle jongens werden vervolgens behandeld met de hoge dosis. Na 48 tot 60 weken behandeling lijkt de spierfunctie [gestabiliseerd](#) te zijn in vergelijking met de progressie voor aanvang van de behandeling. Patiënten worden nog steeds behandeld in een open-labelfase. Ter bevestiging wordt momenteel een fase 3 studie voorbereid.

4.1.4 MNK1411

MNK1411 (cosyntropin) is een artificieel hormoon dat vergelijkbare ontstekingsremmende effecten heeft als corticosteroïden. Resultaten in *mdx*-muizen suggereren dat MNK1411-

behandeling resulteert in een vermindering van de ontsteking. Het bedrijf Mallinckrodt Pharmaceuticals is nu bezig met de voorbereiding van een [klinische studie](#) met steroïde-naïeve DMD-patiënten om te testen of injecties met MNK1411 therapeutische effecten hebben.

4.1.5 Deflazacort

Marathon Pharmaceuticals heeft een open-labelonderzoek met deflazacort uitgevoerd in de VS bij DMD-patiënten dat op dat momenteel nog niet verkrijgbaar was. Ze hebben goedkeuring van de FDA gekregen voor de behandeling van DMD in de VS. PTC heeft de rechten op deflazacort verkregen in de [VS](#) en brengt het medicijn momenteel op de markt.

4.1.6 Getest maar niet werkzaam

4.1.6.1 *Cyclosporine*

Achtergrond

Cyclosporine is een medicijn dat het immuunsysteem onderdrukt. Beschadiging van het spierweefsel veroorzaakt een ontstekingsreactie (het lichaam weet niet wat de oorzaak is van de schade - het zouden virussen, bacteriën etc. kunnen zijn). Hoewel de ontstekingsreactie de beste intenties heeft (om het lichaam te beschermen tegen infecties), vergroot het immuunsysteem in dit geval de ernst van de ziekte. Immuncellen scheiden giftige stoffen af (gericht op het doden van bacteriën etc.), die de spierschade verder vergroten en de vorming van littekenweefsel verhogen.

Door het immuunsysteem te onderdrukken met cyclosporine, zal de spierbeschadiging minder ernstig zijn en zal minder littekenweefsel gevormd worden. Er wordt gedacht dat het minder bijwerkingen veroorzaakt dan corticosteroiden.

Klinische studie

In Duitsland (Rudolf Korinthenberg in Freiburg) is een klinische studie gedaan om te beoordelen of behandeling met cyclosporine inderdaad gunstige effecten heeft in patiënten. Helaas werd [geen verschil](#) waargenomen tussen patiënten behandeld met en zonder cyclosporine.

4.2 Medicijnen om de bindweefselvorming te verminderen

Laatste update: 12 september 2018

4.2.1 Idebenone (Catena)

Doel

Littekenvorming verminderen.

Achtergrond

Vanwege het verlies van dystrofine ondervinden skelet- en hartspierpatiënten van Duchenne-patiënten voortdurend stress (oxidatieve stress), wat weer een ander proces is dat leidt tot de vorming van littekenweefsel en de energieproductie van spiervezels door de mitochondriën (energie opwekkers van de cellen) nadelig beïnvloedt. In spieren leidt dit tot verlies van spierfunctie. In het hart resulteert dit in een verminderde pompfunctie (het hart wordt "stijver"). Idebenone helpt de mitochondriën om energie te genereren. Idebenone (Raxone®) vermindert ook oxidatieve stress (het is een antioxidant), in hart- en skeletspieren, om littekenweefselvorming te voorkomen. Aldus kan de progressie van de hartpathologie die bij

veel adolescente patiënten wordt gezien, vertraagd of zelfs voorkomen worden en de skeletspierkwaliteit langer behouden blijven.

Klinische studies

Santhera heeft idebenone [getest](#) in Duchenne-patiënten waarbij aangetoond werd dat het veilig is. Er is ook een [fase 3 studie](#) uitgevoerd om de werkzaamheid van Idebenone/Raxone® op de longfunctie, motorfunctie, spierkracht en kwaliteit van leven te beoordelen bij patiënten die geen corticosteroiden gebruiken. De [resultaten](#) lieten zien dat idebenone goed verdragen werd en dat een van de ademhalingsfunctie langzamer afnam in behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep. Er loopt nu een placebo-gecontroleerd [fase 3 studie](#) in patiënten die corticosteroiden gebruiken. Santhera heeft in 2016 een handelsvergunning aangevraagd bij zowel de European Medicines Agency (EMA) als de Food and Drug Administration (FDA). In juli 2016 heeft de [FDA](#) aangegeven dat ze op het moment van indiening proefresultaten nodig heeft van met steroïden behandelde patiënten en daarom de huidige applicatie niet in overweging kan nemen. In [2017](#) en [2018](#) gaf het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; EMA) een negatief advies over het gebruik van Idebenone/Raxone® voor DMD.

4.2.2 Halofuginone

Doel

Ontsteking en fibrose verminderen en regeneratie verbeteren.

Achtergrond

Halofuginone is een middel dat helpt bij de regeneratie van spieren en het verminderen van ontstekingen en bindweefselvorming.

Uitdaging

Halofuginone wordt niet erg goed verdragen (maag-darmproblemen).

Oplossing

Akashi Therapeutics heeft een andere samenstelling van deze stof ontwikkeld (HT-100) die beter getolereerd wordt.

Klinische studie

In een eerste [klinische studie](#) in de VS is de veiligheid van HT-100 getest in DMD-patiënten. Deze studie werd tijdelijk stopgezet omdat in zeer hoge doses toxiciteit werd waargenomen bij honden. Na verder testen en herevaluatie van de gegevens, gaf de FDA toestemming om de studie voort te zetten. De voorlopige resultaten suggereren dat HT-100 goed wordt verdragen. Een verbetering in spierkracht in vergelijking met de waarden voor de start van de studie, werd waargenomen voor behandelde patiënten. Er is een bevestigingsonderzoek gestart maar dit is opgeschort nadat een patiënt die deelnam aan het onderzoek, helaas was [overleden](#). Het bleek dat deze patiënt een veel hogere dosis HT-100 gekregen had dan verwacht. Volgende klinische studies om de veiligheid van lagere doses te onderzoeken, worden overwogen.

4.2.3 Andere medicijnen om bindweefselvorming te verminderen

FibroGen's FG-3019 (Pamrevlumab) is een antilichaam tegen CTGF, een groeifactor die een sleutelrol speelt bij de productie en het onderhoud van bindweefsel. FG-3019 zal naar verwachting voorkomen dat CTGF functioneert en op deze manier de bindweefselvorming

verminderen. Een [klinische studie](#) om FG-3019 te evalueren bij niet-ambulante DMD-patiënten is aan de gang.

Epicatchine is een molecuul dat lijkt op een hormoon dat na inspanning geproduceerd wordt door de energie producerende organellen van de cellen (mitochondriën). Epicatchine resulteert in de productie van mitochondriën en verbeterde weefselregeneratie in diermodellen en resulteerde in een vermindering van bindweefselvorming in dystrofische modellen. Een kleine pilotstudie bij Becker-patiënten met spierdystrofie was bemoedigend en toonde aan dat de behandeling met epicatchine goed verdragen werd. Een [studie](#) in niet-ambulante Duchenne-patiënten gecoördineerd door Cardero Therapeutics en UC-Davis is momenteel gaande.

In de VS loopt een [studie](#) om de veiligheid van co-enzym Q10 (een ander antioxidant) met en zonder co-behandeling van lisinopril ([zie ook hier](#)) te beoordelen bij DMD-, Becker- en Limb-girdle-patiënten met spierdystrofie (maar deze studie is niet langer rekruterend).

Andere medicijnen om fibrose te verminderen worden geëvalueerd in preklinische studies, b.v. MTB-1 van Astellas dat probeert om de functie van en het aantal mitochondriën te verbeteren.

4.2.4 Stopgezet

Pentoxifylline is getest in een [klinische studie](#) en bleek de progressie van de ziekte niet te vertragen en werd [slecht](#) verdragen door patiënten.

Flavocoxid is een andere antioxidant die getest is in een [fase 1 studie](#) bij Duchenne-patiënten ter beoordeling van de veiligheid.

4.3 Medicijnen om de vasodilatatie (vaatverwijdering) te verbeteren

Laatste update: 12 september 2018

Doel

Het hart en/of de spierfunctie verbeteren.

Achtergrond

Wanneer spieren samentrekken, wordt bloed uit de bloedvaten gestuwd, terwijl samentrekkende spieren eigenlijk meer bloed (zuurstof en voedingsstoffen) nodig hebben. Om dit te compenseren zullen normaal gesproken bij samentrekking de bloedvaten in de spier verwijden. Dit wordt gedeeltelijk gereguleerd door de productie van stikstofoxide (NO) door het nNOS-synthase enzym. Dit enzym wordt door dystrofine naar het membraan van de spieren in bloedvaten getransporteerd. Zonder dystrofine bevindt het nNOS-synthase enzym zich niet op de juiste plaats waardoor het vermogen om bloedvaten in hart en spier te verwijden verminderd wordt. Dit kan leiden tot onvoldoende zuurstoftoevoer naar spieren en hart, wat leidt tot beschadiging van de spier- en hartcellen. Er zijn veel goedgekeurde medicijnen die de verwijding van bloedvaten kunnen verbeteren. De onderstaande geneesmiddelen worden of zijn in Duchenne-patiënten getest in klinische studies.

4.3.1 Lisinopril

Lisinopril is een ACE-remmer (ACE is een afkorting van angiotensin convertend enzym). Het molecuul angiotensine 2 leidt tot vernauwing van de bloedvaten. ACE zet het molecuul angiotensine 1 om in angiotensine 2. Dus, wordt door de remming van deze omzetting minder angiotensine 2 geproduceerd, waardoor de vernauwing van de bloedvaten verminderd wordt. Het effect van lisinopril op de hartfunctie wordt momenteel [getest](#) in Duchenne-patiënten op verschillende locaties in de Verenigde Staten, Japan en Canada. Deze studie test ook of

gecombineerd gebruik van co-enzym Q10 (een antioxidant) en lisinopril verdere voordelen heeft voor de werking van de hartspeer ([zie ook hier](#)).

4.3.2 Andere medicijnen om de bloedvaten te verwijderen

Spironolactone en eplerenone hebben bemoedigende resultaten laten zien in muismodellen, waar door behandeling hartfalen voorkomen kon worden. In een [eerste placebo-gecontroleerde studie](#) met eplerenone in Duchenne patiënten met vroege tekenen van hartpathologie werd [minder progressie](#) in de hartpathologie gezien in de met eplerenone behandelde patiënten dan in de placebo-behandelde patiënten. Daarna is een extensiestudie gedaan met een deel van de patiënten waarbij alle patiënten behandeld werden met eplerenone. Hierbij werd een vermindering van de hartpathologie [gezien](#) in jonge patiënten, terwijl deze in oudere patiënten stabiliseerde. Mogelijk wijst dit erop dat het van belang is vroeg te beginnen met de behandeling. Een [klinische studie](#) waarbij zowel eplerenone als spironolactone getest wordt is nu gaande. Alle patiënten voor deze studie zijn inmiddels gerekruteerd. Resultaten worden verwacht in 2018 of begin 2019.

4.3.3 Stopgezet

4.3.3.1 *Revatio (Sildenafil) en Tadalafil*

Revatio® (ook bekend als Sildenafil of Viagra) en Tadalafil zijn PDE5-remmers. Wanneer NO wordt geproduceerd, leidt dit tot een reeks reacties die leiden tot de verwijding van bloedvaten. PDE-enzymen zijn gericht op stoffen die tijdens deze reacties worden geproduceerd en die de verwijding van het bloedvat tegengaan. Remming van PDE-enzymen heeft een verlengend effect op de verwijding.

Klinische studies

Revatio is getest in een [klinische studie](#) in DMD- en BMD-patiënten in Baltimore (Maryland, VS). Deze studie is echter opgeschort, omdat de [resultaten](#) aantoonde dat het onwaarschijnlijk is dat Revatio gunstige effecten heeft op de DMD-hart- en spierfunctie in volwassenen, terwijl het mogelijk een risico gaf op hartproblemen.

Op basis van de bemoedigende resultaten van een pilot-onderzoek met tadalafil uitgevoerd door Ron Victor in een beperkt aantal DMD-patiënten, startte Eli Lilly een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde [studie](#) met 330 DMD-patiënten. Helaas hebben de resultaten geen enkel bewijs opgeleverd dat tadalafil de ziekteprogressie vertraagd, zowel in de hele groep als in subgroepen. Daarom zijn vervolgstudies gestopt. Eli Lilly heeft de in deze proef verzamelde gegevens [gepubliceerd](#) om de klinische ontwikkeling van andere therapeutische producten te helpen.

4.4 Medicijnen om de spiermassa en kwaliteit te verbeteren

Laatste update: 12 september 2018

4.4.1 Remming van myostatin

Doel

De spiermassa vergroten door de niveaus van de spiergroeiremmer myostatine en gerelateerde factoren te verminderen.

Achtergrond

Er zijn factoren die de spiervorming versterken en factoren die de spiervorming remmen (niet alle weefsels zouden spierweefsel moeten zijn en omdat spieren veel energie gebruiken,

mogen ze niet groter zijn dan nodig). Myostatine is één van de belangrijkste factoren die de spiergroei remmen (het verlaagt de volume-instelling van veel spiergerelateerde genen), maar er zijn ook gerelateerde eiwitten met vergelijkbare functies. Myostatine en verwante eiwitten binden zich aan "receptoren" op de spiercellen. Die binding is een signaal voor de spiervezel om te stoppen met groeien (dat wil zeggen dat het volume van spiergerelateerde genen wordt verlaagd, dus er worden minder spiereiwitten gemaakt). Wanneer het gen voor het myostatine-eiwit gemuteerd wordt en er geen myostatine gemaakt wordt, leidt dit tot verhoogde spiervorming bij dieren (Belgische witblauwe koeien, Texelse schapen, windhonden, muizen) en mensen. Deze waarneming resulteerde in het idee om myostatine te remmen als een mogelijke manier om de spiermassa van Duchenne-patiënten te verbeteren, d.w.z. als het mogelijk is om te voorkomen dat myostatine zijn werk doet, zou dit de spiervorming moeten verbeteren en het verlies van spierweefsel in Duchenne-patiënten moeten compenseren. Myostatine-remming kan worden bereikt met antilichamen tegen myostatine. Deze antilichamen binden aan myostatine en voorkomen dat het de genschakelaars bereikt en het volume lager zet. Hetzelfde kan worden bereikt door een oplosbare receptor voor myostatine te maken. Deze receptoren zullen binden aan myostatine, maar omdat ze oplosbaar zijn, wordt het signaal niet doorgegeven. Tegelijkertijd zal de binding aan de oplosbare receptoren voorkomen dat het myostatine aan de spiergebonden receptoren bindt.

Klinische studies

Myostatine-antilichamen zijn [getest](#) bij gezonde vrijwilligers en werden als veilig beschouwd. Vervolgens zijn ze [getest](#) bij volwassen patiënten met spierziekten. Hoewel de behandeling veilig was, [leidde](#) dit niet tot een toename van de spiermassa. Patiënten werden echter slechts 28 dagen behandeld, wat misschien niet lang genoeg was.

Een nieuwe [studie](#) om een antilichaam tegen myostatine te testen (domagrozumab (PF-06252616) van Pfizer) bij gezonde vrijwilligers is afgerond. Een [fase 2 studie](#) om dit antilichaam met drie verschillende doses in Duchenne-patiënten te testen is beëindigd. Patiënten werden gedurende 96 weken behandeld, waarbij ze het antilichaam de eerste of de laatste 48 weken of gedurende 96 weken krijgen. Pfizer [kondigde](#) echter in augustus 2018 aan dat het primaire eindpunt (tijd benodigd om 4 traptreden op te lopen) niet gehaald was na 48 weken behandeling en dat geen enkele van de secundaire uitkomstmaten aanwijzingen voor effectiviteit van de behandeling gaven. Daarom zijn ze gestopt met het ontwikkelen van dit antilichaam voor Duchenne.

Bristol-Meyers-Squibb heeft een ander antilichaam, genaamd BMS-986089 (RG6206, adnectine), ontwikkeld op basis van myostatin. De ontwikkeling van adnectine is inmiddels overgenomen door Roche. Het medicijn is [getest](#) in gezonde vrijwilligers en werd goed verdragen. In de VS en Canada loopt momenteel een [studie](#) om de veiligheid te beoordelen in ambulante Duchenne-patiënten waarvoor inmiddels alle patiënten gerekruteerd zijn. Voor een wereldwijde follow-up [studie](#) om de werkzaamheid te beoordelen worden patiënten gerekruteerd.

Beëindigd

Het bedrijf Acceleron (nu overgenomen door Shire) heeft een oplosbare myostatine-receptor (ACE-031) gegenereerd die beter presteerde dan de myostatine-antilichamen in Duchenne-muismodellen, waarschijnlijk omdat het naast myostatine ook andere factoren die de spiermassa verminderen, kan binden. Deze oplosbare receptor is [getest in gezonde vrijwilligers](#). Dit werd goed verdragen en leidde tot een dosisafhankelijke vermeerdering van de spiermassa, met een toename van ~1 kg met de hoogste dosis over een periode van twee weken. Een veiligheidsonderzoek naar hogere doses van ACE-031 bij Duchenne-patiënten is

[beëindigd](#) omdat sommige patiënten last hadden van onverklaarbare neus- en tandvlesbloedingen. De meest waarschijnlijke verklaring is dat de oplosbare receptor naast myostatine ook andere signaalpeptiden zou kunnen binden (d.w.z. het is minder specifiek dan de hierboven beschreven myostatine-antilichamen). Aanvullende proeven in diermodellen zijn uitgevoerd en helaas ondersteunden de resultaten geen verdere ontwikkeling van dit medicijn.

4.4.2 Follistatine gentherapie

Doel

Om de spiermassa te vergroten door het tegenwerken van de spiergroeiremmers myostatine.

Achtergrond

Follistatine is een eiwit dat myostatine remt. Zoals hierboven beschreven, is myostatine een eiwit dat spiergroei remt. Dus, door het verhogen van de niveaus van follistatine, wordt de remmer geremd, wat zal leiden tot een toename in spiermassa. Het follistatine gen is met behulp van een virale AAV-vector ingebracht bij muizen en apen (zie [gentherapie](#) voor meer informatie over de uitdagingen en vooruitzichten van gentherapie). De injecties resulteerden in een toename van spiermassa en spierkracht.

Klinische studies

Een [klinische studie](#) waarbij AAV-vectoren met het follistatine gen geïnjecteerd worden in de quadriceps (dijspier) van Becker-patiënten vindt momenteel plaats in het Nationwide Children's Hospital (Columbus, Ohio). Het doel is om te beoordelen of dit veilig is en of het de spiermassa en kracht van de quadriceps kan verbeteren. In een [vervolgstudie](#) wordt deze aanpak nu ook getest bij Duchenne-patiënten.

4.4.3 Andere manieren om de spierkracht te verbeteren

4.4.3.1 *Tamoxifen*

Tamoxifen is een goedgekeurd medicijn voor de behandeling van oestrogeen-afhankelijke borstkanker. Onderzoek door Urs Ruegg en Olivier Dorchies in *mdx*-muizen heeft aangetoond dat behandeling met tamoxifen de spierkracht en -kwaliteit verbetert. Naar aanleiding van deze bevindingen is momenteel een [klinische studie](#) met DMD-patiënten bezig.

4.4.3.2 *HDAC remming*

Ons lichaam bestaat uit eiwitten. De meeste van deze eiwitten worden gemaakt door onze eigen cellen met behulp van genen als een genetische blauwdruk (recept) voor de productie van eiwitten. Elke cel bevat een kopie van alle genen en zou in theorie dus alle eiwitten kunnen produceren. Spiercellen zullen echter alleen eiwitten produceren die nodig zijn in spieren en b.v. levercellen produceren alleen eiwitten die nodig zijn in de lever. Mensen hebben 20.000 genen, maar over het algemeen wordt slechts een deel hiervan in een bepaald weefsel gebruikt. Om het proces gemakkelijker te maken, markeert een cel de genen die hij vaak gebruikt (zoals het gebruik van een plakbriefje in een receptenboek voor een favoriet recept) en markeert ook genen die niet gebruikt worden.

Omdat de eiwitten die in spieren worden geproduceerd, verschillen van de eiwitten die in littekenweefsel worden geproduceerd, verschillen de genen die worden gemarkeerd als 'gebruikt' en 'niet-gebruikt' tussen deze weefsels. Dit betekent dat zodra het spierweefsel fibrotisch wordt, de manier waarop genen worden gemarkeerd ook zal veranderen, wat leidt

tot verdere fibrose van de cel (omdat de cel meer moeite heeft om de spiergenen te vinden, terwijl de fibrotische genen zijn gemarkeerd).

HDAC-remmers zijn stoffen die dit systeem kunnen 'resetten', waardoor de markers van fibrotische genen verwijderd worden en ook de 'niet-gebruikte' markers van spiergenen gewist worden. In het *mdx*-muismodel verbeterde behandeling met HDAC-remmers de regeneratie en spierkwaliteit en verminderde de vorming van bindweefsel.

Klinische studies

Givinostat is een HDAC-remmer waarvan aangetoond is dat deze veilig is bij kinderen en die is getest bij DMD-patiënten in een [studie](#) in Italië door Italpharmaco. [Resultaten](#) van de eerste kleine studie lieten zien dat behandeling gedurende een jaar goed verdragen werd. Voor een klein aantal patiënten werden een vermindering van de bloedplaatjes waargenomen kort na de start van de behandeling. Analyse van spierbiopsies suggereerde een vermindering van fibrose, necrose en vet door het vergelijken van biopsies vóór en na de behandeling. Momenteel loopt er een open-label vervolgstudie. Een internationale [fase 3 studie](#) om de werkzaamheid bij ambulante DMD-patiënten te testen, is nu aan het rekruteren.

4.4.4 Normaliseren van de calciumhuishouding

Rationale

Door het ontbreken van dystrofine is het calciumkanaal in spiervezels lek. Dit leidt tot abnormale calciumniveaus in de spier, wat leidt tot spierbeschadiging, oxidatieve stress en bindweefselvorming.

Stoffen die 'Rycals' genoemd worden, kunnen de calciumbalans herstellen, omdat ze het lek kunnen corrigeren. Bij *mdx*-muizen liet een behandeling met Rycal (S48168/ARM210) [gunstige effecten](#) zien. Servier is momenteel bezig met de voorbereidingen voor een klinische studie met DMD-patiënten.

Een ander potentieel medicijn dat de calciumspiegels in spiervezels kan normaliseren is rimeporide (van Esperare). Een [fase 1 studie](#) in DMD-patiënten is afgerond en liet een goede verdraagbaarheid van remiporide zien. Esperare plant momenteel een fase 2 studie om dit medicijn verder te testen in DMD-patiënten.

4.5 Medicijnen om de productie van utrofine te verhogen

Laatste update: 12september 2018

4.5.1 Verhoging van de utrofine productie (stopgezet)

Doel

Het verhogen van de niveaus van de dystrofine-homoloog utrofine in spieren.

Achtergrond

Utrofine is een eiwit dat erg lijkt op dystrofine en dat net als dystrofine een link vormt tussen het skelet van de spieren en het bindweefsel, maar dan voornamelijk in niet-spierweefsel. Tijdens spierontwikkeling of regeneratie bevindt utrofine zich op het membraan van spiervezels. Echter, wanneer de productie van dystrofine wordt gestart, vervangt dystrofine utrofine. In volwassen spieren wordt utrofine op zeer lage niveaus tot expressie gebracht en bevindt het zich voornamelijk bij de overgang van zenuw naar spier (neuromusculaire junctie; motorische eindplaat). In Duchenne-patiënten en diermodellen wordt utrofine echter ook tot expressie gebracht op het spiervezelmembraan. Bij patiënten zijn deze verhoogde niveaus nog steeds te laag om voordelig te zijn. Muisstudies hebben aangetoond dat

300-500% verhoogde utrofineniveaus functioneel kunnen compenseren voor het gebrek aan dystrofine en de voortgang van de ziekte kunnen vertragen.

Genen hebben een volumeschakelaar, die wordt geregeld door speciale eiwitten die een gen kunnen uitschakelen of het gen in verschillende weefsels op een lage of hoge waarde kunnen instellen (respectievelijk resulterend in lage of hoge niveaus van het eiwit). De utrofine-gen-schakelaar is ingesteld op een zeer laag volume in de spieren. Duizenden geneesmiddelen worden gescreend om diegenen te vinden die het volume van het utrofine-gen kunnen verhogen.

Klinische studies

Summit PLC (John Tinsley en Kay Davies, VK) en BioMarin Pharmaceutical Inc hebben geneesmiddelen ontdekt die de utrofine-expressie verhogen in gekweekte cellen en diermodellen. BioMarin heeft een [klinische fase 1 studie](#) afgerond waarbij het middel BMN 195 in gezonde vrijwilligers [getest](#) werd. Helaas werd de hoeveelheid BMN 195 die in het bloed van de vrijwilligers terecht kwam als te laag beschouwd om tot een verhoogde utrofine productie te leiden. BioMarin stopte daarom de ontwikkeling van dit medicijn.

Ondertussen heeft Summit een geoptimaliseerde formulering van BMN 195 (nu ezutromid, voorheen SMT C1100 geheten) geproduceerd wat een betere opname mogelijk zou moeten maken. Summit heeft de nieuwe formulering bij gezonde vrijwilligers getest en [vastgesteld](#) dat de opname voldoende was om een verhoging van de utrofine productie mogelijk te maken wanneer deze bij een maaltijd ingenomen werd. Dit middel werd getest in DMD-patiënten in drie verschillende doses en de opname [resulteerde](#) in voldoende niveaus in het bloed bij twee van de 12 patiënten. Er is een [vervolgonderzoek](#) uitgevoerd waarbij SMT C1100 werd getest met een vetrijke maaltijd. Dit verbeterde de opname, zodat 6/12 Duchenne-patiënten utrofine niveaus bereikten waarvan, op basis van muisgegevens, verwacht wordt dat het geneesmiddel de utrofine-expressie met 30-50% zal verhogen. Een [fase 2 studie](#) om de efficiëntie van ambulante Duchenne-patiënten te beoordelen, is momenteel aan de gang (en volledig gerekruteerd) in het VK en de VS. Bij een tussentijdse analyse na 24 weken behandeling, werd een biopt genomen dat een toename van 7% in utrofineniveaus [liet zien](#). Analyse na 48 weken liet zien dat zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten niet gehaald waren (d.w.z. het medicijn had geen therapeutisch effect) en Summit [kondigde aan](#) dat ze stoppen met de ontwikkeling van ezutromid voor Duchenne.

4.5.2 Andere manieren om de utrofine niveaus te verhogen

Alternatieve manieren om de utrofineniveaus te verhogen bevinden zich in de preklinische fase. Biglycan van Tivorsan heeft tot doel zowel utrofine als nNOS te verhogen. Laminine-111 van Prothelia heeft tot doel utrofine en integrine te verhogen (een ander eiwit dat spiervezels verbindt met bindweefsel en zo stabiliteit biedt).

5 Mutatie-specifieke therapieën

Laatste update: 27 september 2018

Exon skipping en stopcodon readthrough zijn mutatie-specifieke therapieën. Dit betekent dat ze alleen zullen werken voor subgroepen van patiënten met specifieke mutaties (zie de volgende paragrafen voor meer informatie). Om te weten of een Duchenne-patiënt in aanmerking komt voor exon skipping of stopcodon readthrough, is het belangrijk om een volledige genetische diagnose van de ziekte te hebben (dat wil zeggen de ziekteveroorzakende mutatie in het dystrofine-gen moet worden geïdentificeerd).

5.1 *Exon skipping*

Doel

De genetische code corrigeren en de productie van een gedeeltelijk functioneel dystrofine mogelijk maken.

Achtergrond

De genetische code van genen is verspreid over zogenaamde exonen. Wanneer een eiwit gemaakt moet worden, maken genen een tijdelijke kopie (RNA genaamd). Voordat dit RNA in eiwit kan worden vertaald, moeten de exonen eerst gekoppeld worden en de tussenstukken die de genetische code (introns) niet bevatten, moeten verwijderd worden. Dit is een proces dat "splicing" genoemd wordt.

Bij Duchenne-patiënten wordt de genetische code van het dystrofine-gen verstoord, wat betekent dat de code onleesbaar wordt. Dit resulteert erin dat de vertaling van gen naar eiwit voortijdig afgebroken wordt. In Becker-patiënten behouden mutaties de genetische code, wat een eiwit mogelijk maakt dat de functionele domeinen behoudt.

Exon skipping heeft tot doel de genetische code van Duchenne-patiënten te herstellen, zodat er een gedeeltelijk functioneel, Becker-achtig dystrofine-eiwit kan worden gemaakt in plaats van een niet-functioneel Duchenne-eiwit. Dit wordt bereikt met behulp van AONs (antisense oligonucleotiden). AONs zijn kleine stukjes gemodificeerd RNA die een specifiek exon herkennen, daaraan binden en het voor de splicingmachines verbergen. Dit resulteert in het skippen van dat exon en het herstel van de genetische code.

[Annemieke Aartsma-Rus legt exon skipping uit in dit filmpje.](#)

Exon skipping wordt ook uitgelegd in deze video '[Dance your PhD](#)'.

AON-behandeling heeft geleid tot exon skipping resulterend in de productie van Becker-achtige dystrofines in gekweekte cellen afkomstig van patiënten en het *mdx*-muismodel. In *mdx*-muizen ging dit gepaard met functionele verbetering.

Er zijn verschillende soorten AONs (verschillende chemieën).

Toepasbaarheid

[Voor verschillende mutaties en soorten mutaties moeten verschillende exonen worden geskipt om de genetische code te herstellen.](#) Omdat de meeste patiënten een deletie hebben en deze zich in een hotspot bevinden, is het skippen van [sommige exonen](#) van toepassing op meer patiënten dan anderen. Een schematische presentatie van de exonen in het dystrofine-gen is [hier](#) beschikbaar. Een veel uitgebreidere bespreking van exon-skipping, inclusief afbeeldingen die helpen te visualiseren hoe het werkt, is [hier](#) beschikbaar. Tot slot, helpt de [DOVE](#)-tool bij het bepalen welk exon geskipt moet worden voor een bepaalde mutatie.

Hoewel exon-skipping gunstig zou zijn voor de meeste mutaties, zijn er enkele [uitzonderingen](#).

Exon 51 skipping

Omdat exon 51 skipping van toepassing is op relatief de grootste groep patiënten, zijn AONs gericht op exon 51 het verst ontwikkeld. Eén exon skipping AON van de morfolino (PMO)-chemie, eteplirsen genaamd, heeft [versnelde goedkeuring](#) van de FDA gekregen. Evaluatie door EMA is in behandeling. In juni 2018 gaf de Committee for Human Medical Products (CHMP) van de EMA een [negatieve beoordeling](#), waarna Sarepta in beroep ging. Dit beroep is echter [afgewezen](#).

Klinische studies met Eteplirsen

De PMO AON gericht op exon 51 wordt momenteel eteplirsen of Exondys51 genoemd. Het moet intraveneus worden toegediend. Eteplirsen werd [getest](#) bij 19 patiënten in verschillende doses tot 20 mg/kg. Omdat niet alle patiënten in deze studie even goed reageerden, werd kleine [vervolgstudie](#) uitgevoerd met 12 patiënten waarbij twee hogere doses werden getest. In deze studie werd de dystrofine productie [hersteld](#) voor alle patiënten na 24 weken behandeling met eteplirsen. De patiënten zijn inmiddels meer dan 188 weken behandeld en voor de tien patiënten die nog steeds ambulante zijn, daalde de zes minuten loopafstand minder dan verwacht zou worden uit het natuurlijke ziekteverloop (hoewel dit met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd vanwege de kleine groepsgrootte).

Een [fase 3 studie](#) waarbij wekelijkse intraveneuze toediening met 30 mg/kg eteplirsen gedurende 96 weken in ambulante patiënten wordt getest, is momenteel in de VS aan de gang. Dit is een open-labelstudie waarbij patiënten met mutaties waarbij exon 51 skipping mogelijk is behandeld worden, terwijl patiënten met niet-behandelbare mutaties worden gebruikt als controles voor functionele testen en veiligheid. Bovendien zijn open-labelstudies bij [jonge patiënten](#) (jonger dan zes jaar) en bij [beperkt- of niet-ambulante patiënten](#) in de VS gestart. In het onderzoek bij jonge patiënten wordt opnieuw een groep met niet-ontvankelijke mutaties als controle gebruikt.

De FDA kondigde 19 september 2016 aan dat eteplirsen [versnelde goedkeuring](#) kreeg. Dit was alleen gebaseerd op kleine stijgingen van dystrofieniveaus waargenomen in spierbiopten van behandelde patiënten. De FDA heeft specifiek aangegeven dat functionele effecten nog niet zijn bevestigd. Als zodanig moet Sarepta voor 2021 het klinische voordeel bevestigen in aanvullende klinische studies die momenteel aan de gang zijn en gepland zullen worden.

Eteplirsen induceert slechts kleine toenames in de expressie van dystrofine. Als zodanig is er ruimte voor AONs met verbeterde chemische samenstellingen. Sarepta [test](#) momenteel een vorm van eteplirsen die is gekoppeld aan een peptide-conjugaat (de zogenaamde pPMO) dat de AON-opname door weefsels zou moeten verbeteren. Daarnaast is Wave therapeutics een exon 51 skipping studie met een nieuwe AON-modificatie begonnen.

Mutatie-specifiek

AONs die verschillende exonen skippen, worden door de regelgevende instanties als verschillende geneesmiddelen beschouwd. Dit betekent dat het ontwikkelen van AONs voor verschillende exonen zeer kostbaar en tijdrovend is, omdat ze alle fasen van preklinische en klinische ontwikkeling moeten doorlopen.

Hopelijk zal AON-ontwikkeling na de eerste twee of drie AONs sneller worden. TREAT-NMD coördineert hierover een discussie met regelgevende instanties namens wetenschappers die onderzoek doen naar exon skipping, klinici, industrie en de patiëntengemeenschap. [De meest recente bijeenkomst vond plaats op 29 april 2015](#). De resulterende publicatie is nu [beschikbaar](#) (gratis exemplaar is [hier](#) te vinden).

Klinische ontwikkeling van AONs gericht tegen andere exonen

Sarepta heeft een studie [afgerond](#) met PMOs gericht tegen exon 53 (golodirsen, samenwerking met Francesco Muntoni in Londen). Na 48 weken behandeling werd een toename in dystrofine-expressie van ~1% [waargenomen](#). Op basis hiervan zal Sarepta [goedkeuring bij de FDA aanvragen](#) voor golodirsen in het vierde kwartaal van 2018. Sarepta is een placebo-gecontroleerde 96 weken durende [fase 3 studie](#) gestart om exon 45 (casimersen) en 53 AONs te evalueren.

Nippon Shinyaku (Japan) heeft [klinische studies uitgevoerd](#) met PMOs voor het skippen van exon 53 [in Japan](#) en in ambulante patiënten in de [VS/ en Canada](#). Na 24 weken

behandeling met hoge doseringen (40 en 80 mg/kg) werd in spierbiopten tot 5% dystrofine [gemeten](#). Daiichi Sankyo test in Japan ook AONs met de [ENA-chemie](#) tegen exon 45.

Klinische studies met drisapersen (beëindigd)

De 2OMePS AON gericht tegen exon 51 wordt Drisapersen of Kyndrisa genoemd. Alle patiënten die betrokken waren bij een eerste studie met onderhuidse injecties werden geïnccludeerd in een open-label extensie-onderzoek waarbij zij wekelijkse behandelingen met Drisapersen kregen. Patiënten werden gedurende meer dan zes jaar behandeld (inclusief onderbrekingen van de behandeling). Voor 8/10 patiënten die nog steeds ambulante waren aan het begin van het verlengingsonderzoek, is de zes minuten loopafstand gestabiliseerd, terwijl het natuurlijke ziekteverloop een afname zou voorspellen. Bij gebrek aan een placebogroep moeten deze resultaten met de nodige onvoorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

GlaxoSmithKline (GSK) had de licentie voor Drisapersen van Prosensa overgenomen en heeft verschillende onderzoeken gecoördineerd. Bij alle onderzoeken waarbij onderhuidse injectie van Drisapersen werd gebruikt, werden reacties op de injectieplaats en proteïnurie vaker waargenomen bij met Drisapersen behandelde patiënten dan bij met placebo behandelde patiënten. Er is studie gedaan waarbij [verschillende doseringsschema's](#) werden vergeleken, in patiënten die zich in een relatief vroeg stadium van de ziekte bevonden. Deze studie omvatte 54 patiënten die gedurende 48 weken placebo, wekelijkse onderhuidse behandeling met Drisapersen of een afwisselende behandeling kregen. Beide behandelde groepen liepen [~35 meter meer](#) dan met een placebo behandelde patiënten in de zes minuten looptest.

Een studie waarbij verschillende doses werden vergeleken, is gedaan in patiënten die zich in een vroeg ziektestadium bevonden (in 15 seconden van de vloer konden opstaan). Patiënten kregen gedurende 24 weken placebo, 3 of 6 mg/kg Drisapersen. Patiënten behandeld met 6 mg/kg liepen na 24 weken 27 meter meer dan patiënten behandeld met placebo of 3 mg/kg.

In 2011 werd een [fase 3 placebo-gecontroleerde studie](#) gestart om de veiligheid en effectiviteit van behandeling met Drisapersen bij 186 ambulante patiënten te testen. Er werd geen significant verschil in de zes minuten loopafstand waargenomen tussen placebo en patiënten behandeld met Drisapersen na 48 weken. Ondertussen heeft GSK de licentie om Drisapersen te ontwikkelen teruggegeven aan Prosensa en Prosensa is overgenomen door BioMarin.

Prosensa/BioMarin hebben de verzamelde gegevens van de systemische studies en vervolgstudies geanalyseerd. De [resultaten](#) wijzen op een tragere ziekteprogressie bij behandelde jongere patiënten, maar ook bij oudere patiënten die gedurende 24 maanden worden behandeld. Op basis van deze gegevens hebben zij in 2015 een [Accelerated Approval ingediend bij de Food and Drug Administration](#) en voor [Marketing Autorization bij het European Medicine Agency](#). De FDA [meldde](#) op 14 januari 2016 dat Drisapersen momenteel niet klaar is voor goedkeuring.

Op 31 mei 2016 [kondigde BioMarin aan](#) dat ze hun aanvraag bij EMA introkken. Ze hebben de ontwikkeling van Drisapersen stopgezet en ook die van andere AONs gericht tegen exon 44, 45 en 53 die in klinische ontwikkeling waren. Ze werken momenteel aan de ontwikkeling van effectievere en veiligere middelen voor exon skipping.

5.2 Medicijnen voor stopcodon readthrough

Laatste update: 12 september 2018

Toepasbaarheid

Deze medicijnen werken alleen voor patiënten met een "stopsignaal"-mutatie (nonsense mutatie). Deze mutaties hebben geen invloed op de genetische code, maar introduceren een stopsignaal in het midden van het gen naast het stopsignaal aan het einde van het gen dat aangeeft dat de vertaling naar eiwit voltooid is. Dit is bij ~15% van de Duchenne-patiënten het geval. De geneesmiddelen kunnen ook gunstig zijn voor personen met stopcodons in andere genen (bijvoorbeeld cystische fibrosepatiënten).

5.2.1 Ataluren en gentamicin

Doel

Om de cel te dwingen het gemuteerde stopcodon te negeren en een compleet dystrofine-eiwit te produceren.

Achtergrond

Alle genen hebben een startsignaal en een stopsignaal, zodat de machine die genen omzet in eiwitten, weet waar te beginnen en waar te eindigen. Soms kan een kleine mutatie een stopsignaal in het gen introduceren (naast het normale stopsignaal dat aan het einde van het gen aanwezig is). Normale stopsignalen verschillen over het algemeen enigszins van deze gemuteerde stopsignalen (vergelijk het met een stopsignaal bij een druk kruispunt (normaal stopsignaal) en één op een snelweg (gemuteerd stopsignaal). Desondanks zal de cel het stopsignaal volgen en de vertaling naar eiwit voortijdig stoppen. Er zijn medicijnen die het gebruik van deze gemuteerde stopcodons onderdrukken, terwijl ze geen invloed hebben op de normale stopcodons. Het eerste medicijn dat werd geïdentificeerd om dit te doen in gekweekte cellen en Duchenne-muismodellen was gentamicine (een antibioticum uit de animoglycosiden klasse).

Klinische studie

Gentamicine is getest bij patiënten met Duchenne ([studie 1](#) en [studie 2](#)), maar heeft nooit een overtuigend herstel van dystrofine laten zien.

Uitdaging 1

Naast het lage rendement is gentamicine toxisch bij langdurig gebruik (het kan de oren en de nieren beschadigen).

Oplossing 1

Screening van een groot aantal geneesmiddelen resulteerde in de identificatie van een medicijn zonder de toxische bijwerkingen dat ook in staat was om cellen te dwingen gemuteerde stopcodons te negeren. Dit medicijn wordt PTC124, [Ataluren of Translarna™](#) genoemd en is ontwikkeld door PTC Therapeutics (VS). Het kan oraal worden ingenomen en resulteerde in herstel van dystrofine-expressie in gekweekte cellen en *mdx*-muizen.

Klinische studies

Ataluren was veilig bij gezonde vrijwilligers. Een [eerste studie](#) met Duchenne-patiënten waarbij patiënten gedurende 4 weken werden behandeld met Ataluren in verschillende dagelijkse doses toonde aan dat de behandeling goed werd verdragen en liet [een verhoging van de dystrofine-expressie](#) zien in behandelde patiënten. Om te testen of dit ook resulteerde

in functionele verbetering op de lange termijn zijn klinische studies uitgevoerd in meerdere centra in de VS en Europa ([studie 1](#) en [studie 2](#)).

Helaas leidde de behandeling niet overtuigend tot een functionele verbetering in een 6 minuten looptest in vergelijking met placebo-behandelde patiënten en daarom werden de proeven [gepauzeerd](#). Patiënten die betrokken zijn bij deze onderzoeken in de [VS](#) en [Europa, Israël, Australia en Canada](#) kunnen zich inschrijven voor een open-labelstudie.

Na een [gedetailleerde analyse van de gegevens](#) en een verdere optimalisatie van de dosering, is ter bevestiging een nieuwe [fase 3 studie](#) bij 220 DMD-patiënten afgerond in Noord- en Zuid-Amerika, Azië, Australië en Europa. De met Ataluren behandelde patiënten liepen gemiddeld 15 meter meer in zes minuten in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten. In de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten (die tussen de 300 en 400 meter in zes minuten konden lopen aan het begin van de proef) liepen de met Translarna behandelde patiënten [47 meter verder](#) dan de met placebo behandelde patiënten. Met Ataluren behandelde patiënten presteerden ook beter in andere functionele tests. Zoals eerder werd Ataluren goed verdragen.

PTC diende in januari 2016 een aanvraag tot versnelde goedkeuring van Translarna (Ataluren) in bij de Food and Drug Administration (VS). De FDA stuurde in februari 2016 een [schriftelijke afwijzing](#) naar PTC, waarin vermeld werd dat de huidige gegevens niet voldoende zijn om een FDA-beoordeling mogelijk te maken. PTC heeft hier beroep op aangetekend en na een [vergadering](#) van de adviescommissie, heeft de FDA PTC [geïnformeerd](#) dat Ataluren op basis van de huidige data niet goedgekeurd zal worden.

Marketing-autorisatie

PTC Therapeutics heeft in augustus 2014 voorwaardelijke [marketing-autorisatie](#) voor Translarna (Ataluren) gekregen van de European Medicines Agency (EMA). Translarna is in EMA-landen goedgekeurd voor de behandeling van ambulante patiënten van twee jaar en ouder die Duchenne spierdystrofie hebben veroorzaakt door een nonsense mutatie in het dystrofine-gen.

De voorwaardelijke goedkeuring wordt jaarlijks geëvalueerd en werd verlengd in 2015, en opnieuw in november 2016, toen de gegevens van de eerste bevestigende studie beschikbaar waren. De [EMA](#) heeft in november 2016 PTC gevraagd een aanvullend bevestigend onderzoek uit te voeren. In 2018 werd de indicatieleeftijd verlaagd van vijf jaar naar twee jaar en ouder, nadat PTC de veiligheid van Translarna voor patiënten met een leeftijd tussen de twee en vijf jaar [aangetoond](#) had.

Binnen de Europese Unie is Translarna momenteel beschikbaar in Duitsland, Oostenrijk, Denemarken en Noorwegen en het VK, met Frankrijk, Italië en Griekenland met regelingen voor vroegtijdige toegang. Buiten Europa is Translarna goedgekeurd voor gebruik in Israël en is het ook verkrijgbaar in Turkije, Brazilië en Colombia. Deze lijst met landen zal toenemen en informatie over de beschikbaarheid van Translarna kan worden opgevraagd by PTC (medinfo@ptcbio.com).