

Wereldsucces met tege

Onderzoek in Erasmus MC naar de ziekte van Pompe heeft geleid tot een succes van wereldformaat: het is nu bekend dat de enzymtherapie werkt. Maar de weg daarnaar toekende grote tegenslag.

De ziekte van Pompe is een aangeboren ziekte. Door een fout in het DNA mist de patiënt een belangrijk eiwit, dat bij gezonde mensen de stof *glycogeen* afbreekt. Bij Pompe-patiënten stapelt die stof zich op in de lever, zenuwen van het hart en spieren, die daardoor beschadigd raken en niet meer goed functioneren.

Deze ziekte behoort tot de groep van zogeheten lysosomale stapelingsziekten en resulteert bij baby's in ernstige spierzwakte. Doordat ook de ademhalingspijpen en het hart zijn aangedaan, worden de baby's uiteindelijk afhankelijk van kunstmatige beademing en halen ze zelden het eerste levensjaar.

Deze aandoening kent ook mildere vormen en kan ook pas na een aantal jaren of zelfs op latere leeftijd aan het licht komen. De ziekte is zeldzaam; in Nederland zijn zo'n honderd patiënten met 'Pompe'.

Snel erbij zijn

De behandeling bestaat uit het toedienen van het enzym dat de patiënt mist. Dat gebeurt via een wekelijks infuus. Vijf jaar geleden startte Erasmus MC als eerste ter wereld met deze enzymtherapie bij vier baby's. Kinderarts dr. Ans van der Ploeg blikt terug: "We wilden in eerste instantie weten of de therapie werkt. Nu weten we dat dat zo is. Verder onderzochten we in welke fase van de ziekte je het best kunt starten met de behandeling: zo vroeg mogelijk of juist als de ziekte al gevorderd is. Het is gebleken dat je vroeg moet beginnen. Want als de spieren eenmaal



zijn beschadigd, is de aangetaste spierkracht niet meer te herstellen. De behandeling had bij een aantal patiënten een fenomenaal effect. Eén van hen is nu vijf jaar. Hij heeft nog wel milde verschijnselen van de ziekte, maar hij kan lopen, fietsen, klimmen... Ook bij oudere patiënten zien we goede resultaten. Een jongen van 11 jaar zat voorheen in een rolstoel maar kan nu fietsen en rennen. En een man van 32, die vanwege de ziekte alleen maar in bed lag, zit nu in een rolstoel en kan weer dingen ondernemen met z'n kinderen.

Patiënten kunnen weer kijken naar hun toekomst."

Konijnen en hamsters

De enzymtherapie kon destijds starten omdat het farmaceutische bedrijf *Pharming*, samen met onderzoekers van Erasmus MC, een manier had gevonden om het enzym te produceren dat mensen met de ziekte van Pompe missen: in de melk van genetisch aangepaste konijnen. Helaas was het succes van korte duur. Zo'n twee jaar geleden ging Pharming bijna fail-

liet en stopte de productie van het medicijn uit melk. De productie werd overgenomen door het bedrijf *Genzyme*. Eerder hadden beide bedrijven besloten een andere productietechniek te gaan toepassen: via ovariumcellen van Chinese hamsters. Dat was volgens de bedrijven eenvoudiger en goedkoper.

Kink in de kabel

Dat 'eenvoudig' bleek niet helemaal te kloppen: het bedrijf had moeite de productie op gang te brengen.

nslag



De vijf maanden oude Gabriëlle Drinkwaard uit Barendrecht doet iets waartoe kinderen die ernstig lijden aan de ziekte van Pompe niet in staat zijn: zich op eigen kracht oprichten

Gelukkig was een voorraad van het medicijn uit konijnenmelk aangelegd, zodat patiënten toch nog konden worden behandeld. En intussen kregen de eerste patiënten het nieuwe middel, dat mondjesmaat beschikbaar kwam. "Bij ouders van kinderen veroorzaakte

de hele situatie veel onrust," vertelt dr. Van der Ploeg. "Eerst gingen de oudere patiënten over op het nieuwe middel. Bij baby's durfden we het nog niet aan, want bij hen is de hele balans in het lichaam veel fragieler. Bovendien was er discussie over de dosering van het nieuwe middel. Een Amerikaanse arts beweerde dat het nieuwe medicijn beter werkte en in lagere dosering toegediend kon worden. Maar het wetenschappelijk bewijs werd niet geleverd. En op grond van onze eigen onderzoeksresultaten hadden wij twijfels. Bovendien zagen wij onze oudere patiënten achteruit gaan met minder medicatie. Genzyme bleek uiteindelijk gevoelig voor onze argumenten. Nu krijgen de baby's dezelfde dosering van het nieuwe middel als van het oude."

Sterk betrokken

Alle hindernissen zorgden voor veel onzekerheid bij de ouders van de patiëntjes, heeft ook dr. Hannerieke van der Hout ervaren. Zij is pasgeleden gepromoveerd op het onderzoek naar de enzymtherapie. Haar artikel over het medicijn uit konijnenmelk is in de zomer van 2000 gepubliceerd in het medische tijdschrift *The Lancet* en werd wereldnieuws. Dat, en ook de rest van de onderzoekstijd, vindt zij een enorm indrukwekkende periode. "Omdat het om maar vier baby's ging, ben ik heel intensief en persoonlijk betrokken geweest bij de ouders. Ik vind het heel bijzonder dat ik hen in het hele proces heb mogen begeleiden. En de mensen met wie ik werkte waren erg betrokken. Ook biochemicus Arnold Reuser ging vanuit zijn laboratorium regelmatig naar de kliniek om te zien hoe het met de patiënten ging. En dokter Van der Ploeg heeft heel veel energie gestoken in overleg met de ouders en de farmaceutische bedrijven."

Bescherming nodig

De geschiedenis van de ziekte van Pompe toont aan hoe kwetsbaar de positie van een patiënt kan zijn. Ook dr. Van der Hout heeft dat ingezien tijdens haar onderzoek: "Het ontwikkelen van een geneesmiddel heeft twee kanten. Aan de ene kant de arts die een patiënt wil behandelen en de patiënt die beter wil worden. Aan de andere kant de industrie die op zoek is naar een werkzaam middel dat tevens de kosten van ontwikkeling en productie dekt. Wij hadden verwacht dat een succesvolle behandeling van de patiënt ook zou leiden tot een succesvol middel voor de industrie. Dat bleek niet het geval te zijn. Er ontstond een spanningsveld, wat leidde tot pijnlijke

en moeilijke situaties. Misschien moet er een onafhankelijke commissie komen, die de ontwikkeling van geneesmiddelen begeleidt. Die commissie zou de bevoegdheid kunnen hebben om op één of andere manier de patiënt in bescherming te nemen wanneer zich dit soort situaties voordoen."

Nog volop discussie

Hoe gaat het nu verder met de behandelingen? Omdat het geneesmiddel nog niet is geregistreerd, is het nog niet vrijelijk verkrijgbaar. Genzyme laat nu studies verrichten die nodig zijn voor de registratie. Er is wel voldoende medicijn om patiënten te behandelen die deelnemen aan de trials, maar nog niet voor alle patiënten wereldwijd. De verwachting is dat het medicijn de komende jaren beschikbaar komt voor alle patiënten. Maar tot het zover is, kan dus niet iedereen worden behandeld.

Intussen gaat het onderzoek naar de achtergronden van de ziekte door, vertelt biochemicus dr. Arnold Reuser, die zelf al in 1977 op zulk onderzoek is gepromoveerd. In februari dit jaar was er wederom een promotie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en daarnaast lopen er nog drie andere promotieonderzoeken. Dat onderstreept de positie van Erasmus MC als het expertisecentrum op het gebied van de ziekte van Pompe.

Dr. Reuser: "De laatste jaren hebben we vooral gekeken naar de fouten in het DNA en hoe zich dat vertaalt in fouten in het eiwit. We proberen een relatie te leggen tussen die fouten en de levensverwachting van de patiënt. En in muizen hebben we in het verleden de dosering onderzocht. Daaruit bleek dat je hogere doseringen moet geven dan tot dan toe werd aangenomen. En met het geven van de hogere dosering aan onze patiënten hebben wij succes gehad."

Wereldwijde databank

Ook het klinische onderzoek (in het ziekenhuis) gaat door, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Kinderarts dr. Van der Ploeg onderhoudt niet alleen contact met het bedrijf Genzyme, maar ook wereldwijd met onderzoekers en patiëntenorganisaties. "Daardoor kunnen we binnenkort een studie starten naar het natuurlijke beloop van de ziekte. We zullen onderzoeken hoe het gaat met onder meer de spierkracht en de longfunctie. Met die gegevens willen we een wereldwijde databank aanleggen. Dat doen we niet alleen voor

de ziekte van Pompe, maar ook voor andere stapelingsziekten. We zijn recent gestart met de behandeling van een andere lysosomale stapelingsziekte, de ziekte van Hurler. Met medische centra in Frankrijk, Duitsland en Engeland en met Genzyme onderzoeken we bij kinderen onder de vijf jaar de werking van het middel *aldurazyme*. Bij oudere patiënten met een milde vorm van de ziekte is inmiddels de werkzaamheid van enzymtherapie aangetoond. Eén van onze patiënten doet met succes mee aan het onderzoek. Het College van Zorgverkeersaars wil de behandeling gaan vergoeden via een speciale regeling."

Naast de bedjes

De afgelopen jaren waren voor alle betrokkenen intensief, blikt dr. Van der Ploeg terug. "In het ziekenhuis hebben we op de afdeling Intensive Care naast de patiëntjes gezeten terwijl zij het infuus kregen. Ook de ouders hebben heel wat moeten meemaken. De ziekte van hun kind is voor hen al moeilijk, maar dat kunnen zij accepteren omdat het 'de natuur' is. Met de vervelende omstandigheden eromheen, waardoor de productie van het medicijn op losse schroeven kwam te staan, hebben zij veel meer moeite." ■

'ENORME IMPACT'

"Dat mijn promotie-onderzoek een indrukwekkende periode zou worden, had ik wel verwacht. Maar de enorme impact ervan had ik niet kunnen vermoeden," vertelt kinderarts dr. Hannerieke van der Hout. "Het is indrukwekkend om een patiënt in een rolstoel na verloop van tijd weer te zien lopen. Of je te realiseren dat een schoolgaand kind van vijf jaar zonder ons onderzoek al op de babyleeftijd zou zijn overleden."

Aanvankelijk werden ouders heen en weer geslingerd tussen vrees en hoop. Vrees om hun baby nog voor de eerste verjaardag te verliezen, hoop dat het nieuwe middel hun kind kon redden. "De verscheurdheid van de ouders heeft mij erg aangegrepen," vervolgt dr. Van der Hout. "Toen een van de patiëntjes op eigen kracht begon met omdraaien, konden wij dat bijna niet geloven. Toen deze patiënt en ook een andere patiënt leerden zitten, durfden we langzaam positief te gaan denken."

Helaas reageerden niet alle kinderen met Pompe even goed. Sommigen waren te ziek om hun ziekte nog te kunnen omdraaien. Eén patiëntje is overleden. "Het is vreselijk om ouders een kind te zien verliezen dat zo hard gevochten heeft. Haar dood trof ons allemaal, zowel de overige patiënten in het onderzoek als ons, artsen."