



Lopende onderzoeken naar medicijnen voor myasthenia gravis

Auteur: Door Prof. dr. Jan Verschuuren en dr. Martijn Tannemaat

Myasthenie is een ziekte van de overgang tussen zenuw en spier én een auto-immuunziekte, dus een ziekte van het afweersysteem. Sommige medicatie bij deze ziekte richt zich op de verbetering van de communicatie tussen de zenuw en de spier (symptomatisch). Andere medicatie beïnvloedt het afweersysteem (immuunsuppressie). De behandelaar probeert samen met de patiënt een balans te vinden tussen het beheersen van de MG-klachten en de voor- en nadelen van de medicatie.

De voor- en nadelen van de symptomatische behandeling zijn:

Voordelen

- Het werkt snel (binnen een uur)
- Het is veilig
- Er zijn geen bijwerkingen op lange termijn

Nadelen

- Het werkt kort (maximaal een paar uur)
- Het werkt niet goed genoeg voor iedereen
- Je kunt er geen verslechtering mee voorkomen
- Weinig verschillende middelen (pyridostigmine/Mestinon®)

De voor- en nadelen van immuunsuppressie zijn:

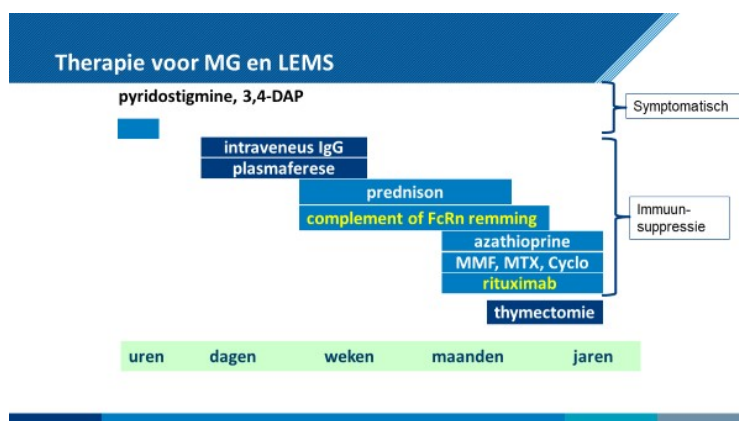
Voordelen

- Het werkt vaak krachtig
- Je kunt de ziekte op langere termijn rustig houden
- Het maakt de kans op een verslechtering kleiner
- Veel verschillende opties

Nadelen

- Meer of minder bijwerkingen op korte termijn
- Gezondheidsrisico's op langere termijn

Hieronder zijn de verschillende therapieën samengevat. Op de horizontale as staat de tijd die ermee gemoeid is voordat de genoemde behandeling effect laat zien.



Er zijn diverse trials met nieuwe medicijnen gaande; hieronder staat een opsomming.

Medicatie-trials
Symptomatisch
-NMD670 (CHDR/NMD Pharma), *net afgerond*
Rituximab
-Beat MG (Yale Universiteit) *gepubliceerd*
Complement remmers
Ravalizumab (Alexion), *afgerond*
FcRn blokkers
-Efgartigimod (ArgenX), *gepubliceerd*
-Rozanolixizumab (UCB), *afgerond*
Immuunsuppressie
-IL6 remmer (Roche) *Moet nog starten*

Zie nieuwsbrief van
het register voor
nieuwe trials.

716-sep-22

Het onderzoek naar het nieuwe symptomatische middel NMD670 heeft plaatsgevonden bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden. Er hebben twaalf patiënten meegedaan. De indruk is dat het middel veilig is. De uitkomsten worden nog geanalyseerd.

Rituximab moet per infuus worden toegediend. Het vernietigt een bepaald type witte bloedcel (een cel van het afweersysteem waaruit de antilichaam producerende cellen voortkomen). Het blijkt zeer effectief te zijn bij MuSK-MG. Het voordeel is dat 1 tot 4 infusen volstaan en geen chronische toediening nodig is. Rituximab was redelijk veilig en geeft meestal weinig bijwerkingen. Er zijn echter wel enkele zeldzame ernstige bijwerkingen (infecties, te lage antistoffen in bloed) beschreven.

Mogelijk is het ook effectief bij AChR-MG. Daarover is in 2022 een publicatie verschenen. In een grote internationale studie onder patiënten met langer bestaande AChR-MG bleek het middel minder effectief dan het eerder leek in kleine studies. In dit onderzoek werd vooral gekeken of het lukte om de prednisolon sneller af te bouwen.

Een Zweedse studie keek naar patiënten die pas kort (minder dan een jaar) AChR MG hadden en die, behalve prednisolon, nog geen immuunsuppressie gebruikt hadden. In deze patiëntengroep werd wel een positief effect van de behandeling met rituximab gevonden.

Rituximab lijkt dus vooral een rol te hebben bij de behandeling van kort bestaande AChR MG, maar mogelijk ook bij een kleinere groep van patiënten met langer bestaande AChR MG.

Er is veel onderzoek gaande naar twee soorten nieuwe medicijnen, de zogeheten FcRn-blokkers en de complementremmers.

FcRn-blokkers zorgen ervoor dat er minder ziekmakende antilichamen in je bloed zijn. De anti-AChR-antistoffen bij MG behoren tot de IgG-klasse. FcRn is een molecuul dat van nature in het lichaam voorkomt dat de afbraak van IgG remt: hierdoor blijft IgG relatief lang in het bloed circuleren. Door FcRn te blokkeren, versnel je de afbraak van IgG antistoffen. Hierdoor worden de ziekmakende antistoffen versneld afgebroken.

In de studies waren ze veilig en lieten ze weinig bijwerkingen zien. Er is nog geen langdurige ervaring in de dagelijkse praktijk. Het gaat om de volgende middelen: Efgartigimod, Rozanolixizumab, Nipocalimab, Batoclimab.

Efgartigimod (Vyvgart) is al op de markt en is onlangs ook door het Europese Medicijnagentschap (EMA) toegelaten tot de Europese markt.

De eerste ervaringen met Vyvgart in Leiden zijn goed, maar het werkt in sommigen patiënten vrij kort. Er is soms een langere en intensievere behandeling nodig dan bij de patiënten die aan de trial deelnamen. Of het ook op de Nederlandse markt verkrijgbaar zal zijn, is afhankelijk van overleg, met name over de prijs ervan in verhouding tot het voordeel dat patiënten ervan kunnen ondervinden. Het zal in elk geval alleen gaan om mensen die niet of onvoldoende baat hebben bij de reguliere behandelingen.

Rozanolixizumab is ook een FcRn-blokker. Het Fase-2 onderzoek is in 2021 gepubliceerd en het Fase-3 onderzoek is afgerond, maar nog niet gepubliceerd. De fabrikant meldt al wel dat het medicijn effectief is.

Het tweede type medicijn, complementremmers, zorgt ervoor dat het complement (de 'onderaannemer' van het immuunsysteem) minder actief is. Het is veilig, maar er is wel een kans op het ontstaan van hersenvliesontsteking. De namen die men voor deze medicijnen bedacht hebben zijn: Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan

Eculizumab (Soliris) is al enige tijd op de markt. Het wordt eens per twee weken per infuus toegediend en kent een zeer hoge prijs per patiënt per jaar. Het wordt op dit moment alleen vergoed voor de behandeling van patiënten die niet ingesteld kunnen worden op andere middelen, de zogenoemde *refractaire* patiënten.

Ravulizumab heeft hetzelfde werkingsmechanisme als Eculizumab; de resultaten zijn gepubliceerd in 2022. Het blijkt ongeveer even effectief als Eculizumab. Dit middel hoeft maar eens in de 8 weken gegeven te worden. Er is nog niets bekend over registratie in Nederland. Patiënten die deze middelen krijgen, moeten eerst worden ingeënt tegen hersenvliesontsteking (meningitis), omdat het risico op deze infectie verhoogd is bij het gebruik van complementremmers.