



Medicijnontwikkelingen bij myasthenieën

Auteur/spreker: Drs. Linda Remijn-Nelissen, arts-onderzoeker LUMC

Drs. Linda Remijn-Nelissen gaf tijdens het spierziektecongres een presentatie over medicijnontwikkelingen bij myasthenieën. Haar presentatie gaat over de huidige behandeling van myasthenia gravis (MG) en van het Lambert-Eaton Myasthen Syndroom (LEMS) en over de nieuwe behandelingen die worden onderzocht en soms ook al op de markt zijn.

Myasthenia gravis

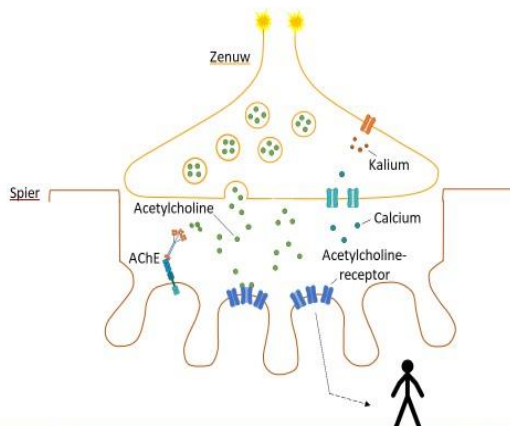
De behandeling van MG richt zich aan de ene kant op het onderdrukken van de symptomen en aan de andere kant op het onderdrukken van het immuunsysteem.

De meest gebruikte symptoomonderdrukker is pyridostigmine (Mestinon®).

Het immuunsysteem wordt beïnvloed met o.a. prednison, azathioprine, mycofenolaat (CellCept), intraveneus immunoglobuline (IVIg) en plasmafereze.

Nieuwe ontwikkelingen aan de kant van de symptoombestrijding zijn amifampridine en een zogenoemde chloridekanaalblokker.

Hoe werkt het – de normale situatie

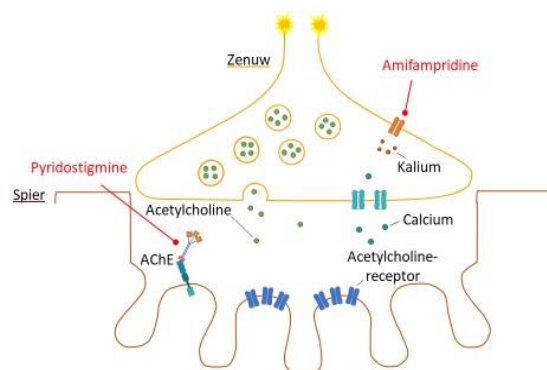


Als er een prikkel door een zenuw komt, wordt aan het uiteinde daarvan acetylcholine vrijgegeven. Deze acetylcholine prikkelt vervolgens de receptoren aan de overkant, op de spier. Om er voor te zorgen dat de spier weer kan ontspannen, wordt het overvloedige acetylcholine weer afgebroken door het enzym acetylcholine-esterase (AChE). Daarnaast zorgen kaliumkanalen ervoor dat de prikkeling van de zenuw stopt, waardoor de afgifte van acetylcholine wordt beëindigd.

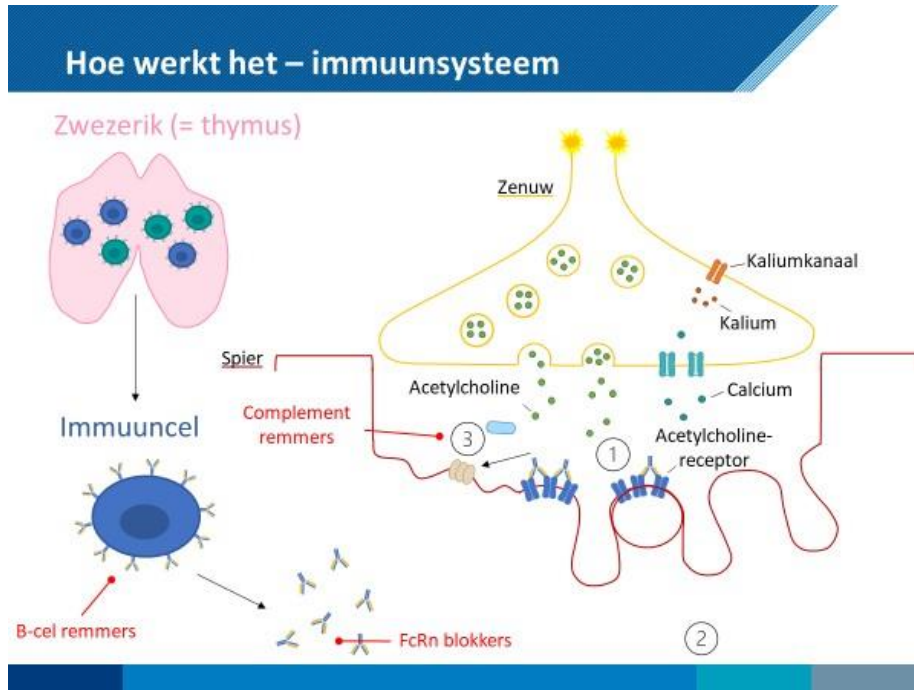
Bij mensen met MG zijn er minder receptoren beschikbaar, met als gevolg dat de prikkel minder goed overkomt. Mestinon® remt het AChE, zodat acetylcholine langer beschikbaar blijft om de nog aanwezige receptoren op te zoeken en de prikkel toch over te brengen.

We zijn nu aan het onderzoeken of het helpt als we naast pyridostigmine ook amifampridine (3,4-diaminopyridine) geven. Amifampridine remt de werking van de kaliumkanalen, waardoor er hopelijk meer acetylcholine beschikbaar komt. Dat onderzoek is in volle gang: we zijn gestart in maart 2023 en we zoeken in totaal negentien patiënten. Veertien patiënten hebben al mee gedaan aan het onderzoek of gaan binnenkort starten.

Hoe werkt het – symptoombehandeling



Aan de kant van het immuunsysteem wordt gewerkt aan complementremmers, FcRn-blokkers en B-cel remmers.



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

Complementremmers

De complementremmers zorgen ervoor dat het complement (de '**onderaannemer**' van het immuunsysteem) minder actief is. Deze medicijnvorm is veilig, maar er is wel een kans op hersenvliesontsteking. De namen die men voor deze medicijnen bedacht hebben zijn: Eculizumab (Soliris®), Ravulizumab (Ultomiris®) en Zilucoplan (Zilbrisq®).

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 (Ultomiris®) 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 acht 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

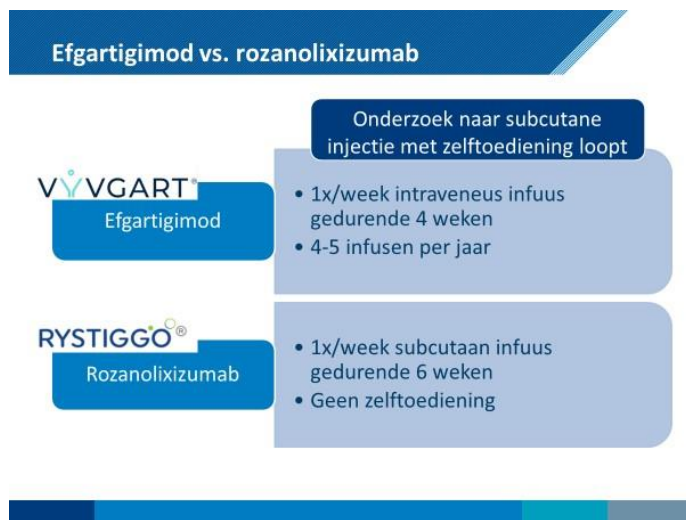
FcRn-blokkers

De FcRn-blokkers zorgen ervoor dat er minder ziekmakende **antilichamen** in je bloed zijn. De AChR-antistoffen bij MG behoren tot de ImmunoglobulineG-klasse (IgG). FcRn is een molecuul dat van nature in het lichaam voorkomt en 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 en hierdoor worden ook de ziekmakende antistoffen versneld afgebroken.

In de studies waren deze medicijnen 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 en batoclimab.

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

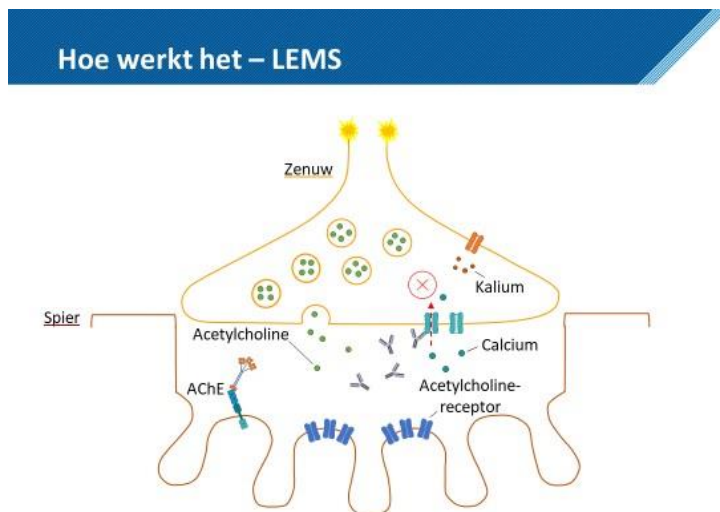
De eerste ervaringen met Vyvgart in Leiden (15-20 patiënten) zijn goed, maar het werkt bij sommige patiënten vrij kort. Er is soms een frequentere behandeling nodig dan bij de patiënten die aan de trial deelnamen. Onder strikte voorwaarden mag het middel aan patiënten worden gegeven. Of het ook op de Nederlandse markt verkrijgbaar zal zijn, is afhankelijk van (veel) overleg, met name over de prijs ervan in relatie tot het voordeel dat patiënten ervan kunnen ondervinden. Het zal in elk geval alleen gaan om mensen die niet óf onvoldoende baat hebben bij de reguliere behandelingen.



Rozanolixizumab (Rystiggo®) is ook een FcRn-blokker. Het effect en de veiligheid is aangetoond in een onderzoek dat dit jaar gepubliceerd is in een wetenschappelijk tijdschrift. De resultaten worden nu beoordeeld door het Europese Medicijnagentschap voor toelating van rozanolixizumab tot de Europese markt. Daarna moet nog beoordeeld worden of het ook op de Nederlandse markt aangeboden zal worden.

Lambert Eaton Myastheen Syndroom (LEMS)

Bij LEMS ontstaan er antistoffen tegen de calciumkanalen. Hierdoor is er minder uitstoot van acetylcholine van de zenuw.



Ook voor LEMS geldt dat behandeling zich richt op het onderdrukken van de symptomen én op het onderdrukken van het immuunsysteem.

De meest gebruikte symptoomonderdrukker is amifampridine (3,4-diaminopyridine). Maar ook pyridostigmine (Mestinon®) wordt wel eens gebruikt.

Het immuunsysteem wordt beïnvloed met o.a. prednison, azathioprine, tacrolimus, intraveneus immunoglobuline (IVIg) en plasmaferese.

Er zijn geen onderzoeken gaande naar nieuwe medicijnen en dat komt vooral omdat het aantal LEMS-patiënten veel kleiner is dan

het aantal MG-patiënten. Het is in elk geval duidelijk dat complementremmers geen soelaas zullen bieden, aangezien complement geen rol speelt bij het ontstaan van deze ziekte. Wellicht dat de FcRn-remmers wel toegepast zouden kunnen worden bij LEMS, maar het zal nog lang duren voordat daarover duidelijkheid zal komen.

Amifampridine is er in twee versies. De retard versie, die door het LUMC zelf wordt bereid en aan de patiënten wordt geleverd, en Firdapse®, dat dezelfde werkzame stof bevat, maar heel veel duurder is. Er is momenteel onderzoek gaande of de LUMC-versie ook officieel in Nederland geregistreerd kan worden.

Belgisch-Nederlands Myasthenie register

Het Expertisecentrum Myasthenieën is ondergebracht bij het LUMC en een aantal jaren geleden is er een register opgericht, waarin patiënten uit Nederland en Vlaanderen zijn opgenomen. Door jaarlijkse enquêtes worden de gegevens up-to-date gehouden.

Zie: www.mgexpertisecentrum.nl

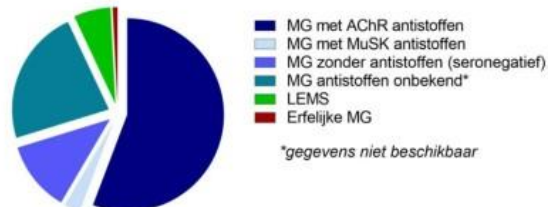
Expertisecentrum myasthenieën

- Informatie voor patiënten en behandelaars

Home - myasthenieën (mgexpertisecentrum.nl)

MYASTHENIEËN
EXPERTISECENTRUM

- Momenteel 770 geregistreerde MG patiënten (geschat 2800 Nederlandse patiënten) en 49 geregistreerde LEMS patiënten



Ruiter et al. Neuromuscul Disord. 2021

Vragen uit het publiek

Helpt cannabisolie tegen MG?

Antwoord Linda Remijn-Nelissen: Er is nog nooit onderzoek gedaan naar het effect van cannabinoïden op de symptomen van MG bij mensen. Er is wel onderzoek gedaan op spiermodellen in het lab en daaruit bleek een nadelig effect van dit soort stoffen. Er zijn verder geen interacties bekend van cannabisolie met de bestaande MG-medicatie.

Is er effect van een nieuw medicijn bij MG waarbij geen antistoffen zijn aangetoond?

Antwoord Linda Remijn-Nelissen: Vaak worden mensen met een ziekte waarbij geen antistoffen zijn aangetoond niet meegenomen in het onderzoek, omdat er dan nog twijfel over de diagnose is. Dus eigenlijk moeten we zeker weten dat de mensen, die meedoen aan het onderzoek MG hebben. In het onderzoek naar efgartigimod zaten ook een aantal patiënten zonder antistoffen. Dat waren echter maar weinig patiënten waardoor niet met zekerheid te zeggen is of efgartigimod ook voor deze groep werkt. Belangrijk nog om op te merken is dat als er geen antistoffen zijn, het niet automatisch betekent dat ze er feitelijk niet zijn, maar alleen dat ze niet aangetoond kunnen worden of dat ze nog niet bekend zijn.