



# Uitdagingen bij gentherapie voor X-gebonden myotubulaire myopathie

Auteur: Maarten Tanis, diagnosewerkgroep Congenitale en metabole spierziekten

**X-gebonden myotubulaire myopathie is een zeldzame congenitale spierziekte die wordt veroorzaakt door ziekteverwekkende varianten in het MTM1-gen. Ondanks een gunstig effect bij sommige deelnemers aan een studie met een nieuw gentherapiemedicijn, overleden vier deelnemers door bijwerkingen.**

Deze tragische resultaten worden becommentarieerd door prof. dr. Nicol Voermans en drie collega-deskundigen in een (gratis toegankelijk) Engelstalig wetenschappelijk artikel in The Lancet Neurology, getiteld [Gene therapy for X-linked myotubular myopathy: the challenges](#). Hier volgt een samenvatting.

## Inleiding

X-gebonden myotubulaire myopathie is een zeldzame congenitale spierziekte die wordt veroorzaakt door ziekteverwekkende varianten in het MTM1-gen. De ziekte is ernstig bij 80% van de getroffen jongens. Zij hebben ernstige skeletspierzwakte, ademhalingszwakte en dysfagie (*slikstoornissen*) bij de geboorte. Zonder behandeling zal meer dan 50% van deze kinderen binnen de eerste 18 maanden van hun leven sterven, en degenen die overleven zullen vaak beademing nodig hebben.

## ASPIRO-studie

In The Lancet Neurology rapporteren Perry B. Shieh en collega's de resultaten van de ASPIRO-studie. Dit onderzoek werd uitgevoerd in zeven centra in Canada, Frankrijk, Duitsland en de VS. Vierentwintig jongens (in de leeftijd van 6 jaar en jonger) met X-gebonden myotubulaire myopathie die mechanische ademhalingsondersteuning kregen, namen deel aan het onderzoek. Zie: [Safety and efficacy of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy \(ASPIRO\): a multinational, open-label, dose-escalation trial - The Lancet Neurology](#). De wereldwijde uitkomst van de ASPIRO-studie is tragisch. Het gentherapiemedicijn *resamirigene bilparvovec* had een gunstig effect bij sommige deelnemers, maar ook traden er vier sterfgevallen op als gevolg van bijwerkingen.



Het ging in eerste instantie om drie (17%) kinderen die een relatief hoge dosis kregen. Na het eerste overlijden werd de studie opgeschort door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Die stop werd later opgeheven en de behandeling met de lagere dosis werd voortgezet. Een vierde sterfgeval in de groep met de lagere dosis leidde ertoe dat de proef voor de tweede keer werd opgeschort. Die opschorting is nog steeds van kracht. Alle sterfgevallen hadden te maken met ernstige behandelingsgerelateerde cholestatische leverbeschadiging (*schade aan de lever veroorzaakt door het stilstaan van gal in de galwegen*), mogelijk als gevolg van al bestaande, niet-herkende leverziekte.

## INCEPTUS-studie

De ASPIRO-studie werd voorafgegaan door een uitgebreid preklinisch ontwikkelingsproces en natuurlijk beloopstudies. Een van de onderzoeken in aanloop van ASPIRO was INCEPTUS. Dat onderzoek had als doelen: gegevens leveren om de dosering te kunnen vaststellen, het identificeren van geschikte deelnemers mogelijk maken en klinisch relevante uitkomstmaten selecteren. Dat het zo misging bij ASPIRO ondanks deze zorgvuldige voorbereiding, duidt erop dat er dus altijd blinde vlekken kunnen zijn. En het benadrukt ook dat het cruciaal is om een gedetailleerd overzicht te hebben van de algemene gezondheidstoestand van de deelnemers.

Tijdens het INCEPTUS-onderzoek hadden 12 van de 34 deelnemers (35%) ten minste één keer een verhoogd totaal of direct bilirubine (*afbraakproduct van hemoglobine, de rode bloedkleurstof*). Twee kinderen hadden niveaus die meer dan vijf keer de bovengrens van normaal hadden. Deze waarneming had, bij nader inzien, kunnen leiden tot een verhoogd bewustzijn van de risico's op leverbeschadiging. De vier kinderen die stierven in ASPIRO hadden duidelijk te kampen met cholestase (*galstuwing, of geblokkeerde afvoer van galvloeistof*) vóór de behandeling. Dit suggereert dat deze deelnemers mogelijk vatbaarder waren voor leverbeschadiging. Achteraf gezien had dat de beslissing om deel te nemen wezenlijk kunnen beïnvloeden. Het ASPIRO-studieteam suggereert nu dat overwogen moet worden om extra te monitoren op cholestase (inclusief het testen van galzuren in het bloed) bij toekomstige studies. Dat advies is in overeenstemming met discussies over leverbeschadiging in genterapieonderzoeken in het algemeen.

Het blijkt dat spierziekten die ontstaan door mutaties in genen die coderen voor alomtegenwoordige eiwitten, mogelijk in meerdere organen tot uiting komen. Daarbij moet beter rekening gehouden worden in toekomstig onderzoek. Een vergelijkbare overweging is dat genterapie dat alleen of vooral de skeletspieren bereikt, ziekteverschijnselen in andere organen mogelijk niet voorkomt.

### **Belangrijke lessen**

Er moeten verschillende belangrijke lessen worden getrokken uit de ASPIRO-studie.

- Veelbelovende uitkomsten in relevante diermodellen kunnen valse verwachtingen wekken omdat het model mogelijk niet volledig de verschijningsvorm bij de mens weerspiegelt. Daarom moeten alle belanghebbenden dergelijke bevindingen uiterst voorzichtig naar de klinische setting vertalen.
- De ernst van de betrokkenheid van de lever en de meldingen van myocarditis (*ontsteking van de hartspier*) in ASPIRO en andere genterapieonderzoeken tonen aan dat het nodig is om samen te werken met een team van specialisten, bijv. cardiologen, hepatologen (*leverspecialisten*), immunologen, longartsen en intensivisten. Ook moet een noodprotocol voorbereid worden voor de optimale behandeling van hart- en leverfalen of andere niet spiergerlateerde complicaties, ruim voordat een klinische proef begint.
- Het is cruciaal om de uitkomsten en vermoedelijk onverwachte ernstige bijwerkingen na het onderzoek diepgaand en kritisch te analyseren om de therapeutische vooruitgang te versnellen en toekomstige risico's bij uiterst zeldzame ziekten te verminderen. Hiervoor is het belangrijk dat alle belanghebbenden deze soms gevoelige gegevens openbaar maken en constructief met elkaar bespreken in een veilige omgeving.
- Het is van cruciaal belang dat het onderzoeksteam deelnemers en hun families snel informeert over vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen, ruim voordat deze informatie via andere kanalen beschikbaar komt. Als Europese en Noord-Amerikaanse patiëntenorganisaties bij de opzet van toekomstig onderzoek betrokken worden, zou dat dit proces vergemakkelijken.
- De uitkomsten van de ASPIRO-studie waren niet alleen emotioneel zeer belastend voor de families van de overleden kinderen, maar ook die van de andere deelnemers.

### **Conclusies**

Na aanleiding van het ASPIRO-onderzoek zijn nieuwe preklinische onderzoeksprojecten gestimuleerd naar leverkenmerken van verschillende muismodellen. Ook is er een klinische informatiebrochure gekomen over leverbetrokkenheid bij X-gebonden myotubulaire myopathie en een online enquête, georganiseerd door de internationale patiëntengemeenschap. Verwacht wordt dat deze inspanningen nieuwe inzichten zullen geven in de onderliggende mechanismen, in de ernst en het voorkómen van leverbetrokkenheid bij X-gebonden myotubulaire myopathie, en dat ze cruciale informatie zullen opleveren voor toekomstige onderzoeken.

Bron: [Gene therapy for X-linked myotubular myopathy: the challenges - The Lancet Neurology](#)

Gecontroleerd door Sanne van de Camp, promovendus Radboudumc, in opdracht van prof. dr. Nicol Voermans.