

## Verslag bezoek aan het hematologie-congres EHA24

Door: Ard Vink

Elk jaar in juni organiseert de [‘European Hematology Association’](#) een hematologie congres. Dit gebeurt in een grote Europese stad, waar zo’n tienduizend specialisten discussiëren, ontdekkingen uitwisselen, en lesgeven over alles wat te doen heeft met afwijkingen van het bloed, de bloedvormende organen en de lymfeklieren. Het 24<sup>e</sup> congres, EHA24, werd dit jaar in de RAI gehouden van 13 to 15 juni 2019. Als bestuurslid van de AA & PNH Contactgroep ging ik op pad om meer te leren, experts uit de kliniek en de farmaceutische industrie te spreken en leden van andere patiëntenverenigingen te ontmoeten. Belangrijkste nieuws: er zijn nieuwe PNH-medicijnen in ontwikkeling [lees meer]



Op pad voor AA en PNH

### [Aplastische Anemie \(AA\)](#)

Persoonlijk heb ik veel geleerd over deze ziekte, maar over de behandeling was er weinig nieuws te melden. De oorzaak van AA is onbekend (wordt ook wel idiopathisch genoemd), al heeft men onderzoek gedaan naar welke genen (stukken van het erfelijke materiaal, het DNA, die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van bepaalde eiwitten) in AA veranderd/gemuteerd zijn. Dit heeft voorsnog niet geleid tot ideeën over nieuwe therapieën. Immunosuppressieve therapie (IST) wordt gebruikt bij behandeling van milde/matige AA, terwijl bij de ernstige vorm van AA, bloedtransfusies en in het laatste geval stamcel- en beenmergtransplantatie worden voorgeschreven.

Van de presentaties over transplantaties heb ik het volgende geleerd; bij stamceltransplantaties worden de stamcellen uit het bloed van de donor geïsoleerd. Bij een beenmergtransplantatie worden cellen uit de botten (bekken) van de donor gehaald. Er werden data gepresenteerd waaruit bleek dat de kans op een succesvolle transplantatie – minder afweer (minder Graft versus Host Disease) bij de ontvanger – iets groter is in het geval van een beenmergtransplantatie. Ook zag ik resultaten van de succesfactoren:

- Leeftijd (onder de 40 jaar)
- Verwantschap, oftewel HLA-match (broer/zus met zelfde weefseltypering Human Leucocyte Antigen)
- Support van familie/vrienden tijdens de behandeling
- Mentale kracht van de patiënt

Met name de twee laatstgenoemde factoren waren nieuw voor mij; ik sprak met een hematoloog uit Londen die ik vroeg naar de lichamelijke gesteldheid, waarop hij antwoordde dat de mentale gesteldheid van de patiënt nog belangrijker is.

### Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH)

Het eerste wat ik geleerd heb over PNH is dat de ziekte eigenlijk een misplaatste naam draagt. Betreffende elk van de drie termen: ik heb geen getallen gezien, maar het is niet bij alle patiënten zo dat de symptomen aanvalsgewijs (paroxysmaal) optreden, of in de nacht – ook treedt rode/bruine urine niet in alle gevallen op.

Eén van mijn doelstellingen van het congresbezoek was om uit te vinden waarom hematologen niet meteen over transplantatie met de (nieuw-)gediagnostiseerde PNH-patiënten spreken. Zoals ik ook al onder AA heb geschreven zijn er belangrijke factoren die bepalen of een stam- of beenmergtransplantatie succesvol zal zijn. Wat ik heb begrepen is dat de kans op ‘falen’ in het meest optimale geval nog altijd 10 procent is. Voor PNH zijn er medicijnen op de markt (en nieuwe in ontwikkeling!) waardoor het voorstellen van transplantatie minder relevant is.

Wetenschappelijk heb ik op het congres meer geleerd over de zogenaamde PNH-kloon. Bij patiënten met PNH is er een groep stamcellen in het beenmerg (de PNH-kloon) waaruit bloedcellen ontstaan die een bepaald ankereiwit op de celmembraan niet meer hebben. De cellen van deze kloon bezitten een specifiek gen (stuk DNA/erfelijk materiaal) dat afwijkt van het gen in normale stamcellen: het ‘PIG-A’ gen is veranderd/gemuteerd en in het bloed van PNH-patiënten worden zogenaamde ‘GPI-deficiënte’ cellen gemeten. [voor wie het weten wil: PIG-A = phosphatidyl-inositol glycaan Klasse A; GPI = glycosylphosphatidylinositol]. Normaalgesproken leeft een rode bloedcel ongeveer 120 dagen; zonder het bescherming gevende GPI-ankereiwit, echter, veel korter. Zo’n bloedcel kan door het zogenaamde complement-immuunsysteem verwijderd worden doordat de cel eigenlijk ‘lek-geprik’ wordt: de bloedcel valt uit elkaar - hemolyse.

Nu werden er data gepresenteerd die lieten zien dat de grootte van de PNH-kloon, het percentage GPI-deficiënte cellen in het bloed, niet de ernst van de ziekte PNH voorspelt. GPI-deficiëntie van bijvoorbeeld 100% hoeft niet te betekenen dat geen van de rode bloedcellen een levensduur van 120 dagen bereikt; er kunnen nog steeds cellen zijn die, wel minder, maar nog genoeg GPI-ankereiwitten hebben om zich te beschermen tegen het complement-immuunsysteem. De hematoloog die ik hierover sprak vertelde me van patiënten zonder klachten terwijl de kloon op 100% was vastgesteld.

Het medicijn met de soortnaam eculizumab (merknaam Soliris) is sinds 2007 beschikbaar voor patiënten en wordt (in Nijmegen en via thuistoediening) als tweewekelijks infuus aan PNH-patiënten toegediend. Zoals hierboven vermeld wordt niet alleen naar kloon-grootte gekeken om voor het medicijn in aanraking te komen; hemolyse (afbraak van rode bloedcellen) en neiging tot trombose (bloedstolsel) zijn belangrijkere indicatoren. Eculizumab is een eiwit dat kan binden aan een belangrijk eiwit (C5) van het complement immuunsysteem, waardoor het vermogen om cellen kapot te maken (lyse) afneemt. Nu Soliris zo’n 12 jaar beschikbaar is voor PNH-patiënten zijn er ook meer data die aantonen dat eculizumab effectief en veilig is. Effectief: minder hemolyse, oftewel afbraak van bloedcellen. Daarnaast zijn er (vooralsnog beperkte) gegevens dat het middel de levensverwachting verhoogt. Veilig: omdat het complement immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij afweer tegen bacteriën is de kans op meningitis (hersenvliesontsteking) hoger – toch is deze kans gering: 0,25 gevallen per 100 patiënten-jaren. Als laatste heb ik over eculizumab geleerd dat ondanks de positieve berichten, ongeveer 25% van de patiënten afhankelijk blijft van bloedtransfusies (één of meer per jaar).

Eculizumab vermindert echter alleen de bloedafbraak binnen de vaten (intravasculair). Bij sommige eculizumab-gebruikers vindt er nog steeds bloedafbraak buiten de vaten (extravasculair) plaats, namelijk in de lever en de milt. Dat kan een oorzaak zijn van een laag Hb bij gebruik van eculizumab. Dit fenomeen wordt onderzocht: er wordt gekeken naar de mogelijke rol van het C3 complement eiwit (een paar stappen voor het door eculizumab geremde C5). Een gedeelte van de PNH-rode-bloedcellen zou aan dit eiwit binden, 'opgegeten' worden door zogenaamde macrofagen hetgeen tot eerdergenoemde extravasculaire hemolyse (bloedafbraak in milt en lever) kan leiden. Een beetje ingewikkeld verhaal, maar ik zal de C3-remmers in de gaten blijven houden.

#### Het belangrijkste nieuws: er zijn nieuwe medicijnen in ontwikkeling!

Niet alleen nieuwe therapieën met andere toedieningsvormen, maar ook met nieuwe werkingsmechanismen. Om nieuwe medicijnen op de markt via artsen voor patiënten toegankelijk te maken moet er veel onderzoek gedaan worden; bij de laatste stappen worden effectiviteit en veiligheid getest in groepen patiënten die aan bepaalde criteria voldoen. De data van al het onderzoek worden beoordeeld door daarvoor ingestelde commissies (EMA, FDA). Als je als PNH-patiënt geïnteresseerd ben in deelname aan een dergelijk onderzoek, bespreek dit dan met je behandelend arts. Ik zal hieronder alleen die medicijnen bespreken die in de zogenaamde klinische fase zijn, waarvoor het nieuwe middel dus in patiënten getest wordt.

1. De eerste die ik noem is AB959 van Amgen: niet interessant vanwege het werkingsmechanisme of toedieningsvorm, maar vanwege de betekenis voor de prijs van eculizumab. AB959 is namelijk een zogenaamde 'biosimilar' van eculizumab. Amgen is net gestart met de laatste noodzakelijke studie ([NCT03818607](#)) om aan te tonen dat het middel net zo goed en veilig is als Soliris; voor de studie zullen data van 40 PNH-patiënten wereldwijd gedurende 18 maanden verzameld worden. Mocht het in 2022 beschikbaar komen dan zal de prijs een heel stuk lager zijn dan er momenteel voor Soliris betaald wordt.
2. De tweede die ik hier noem is van Alexion, de fabrikant van Soliris, die ravulizumab (merknaam Ultomiris) heeft ontwikkeld. In Amerika is het nieuwe middel al goedgekeurd, en voor Europa heeft de EMA een positieve aanbeveling gedaan. Terwijl eculizumab elke twee weken als infuus wordt gegeven, wordt ravulizumab elke 8 weken toegediend. Er zou momenteel nog een andere studie lopen waarin ravulizumab als subcutane (onderhuidse) injectie wordt ingespoten.
3. Dan, als derde, SKY/RO7112689 van Roche: mechanisme lijkt op dat van eculizumab, werkend op het C5-complement-eiwit, maar de toediening is anders: één keer per maand twee subcutane injecties. Resultaten van de relatief kleine studie ([NCT03157635](#)) om de juiste dosis-effect relatie te bepalen worden binnenkort gepubliceerd. Start van de laatste, zogenaamde fase-3 studie is aanstaande.
4. Tot slot, danicopan (ACH-4471). Achillion presenteerde positieve resultaten van een studie ([NCT03053102](#)) met 10 patiënten. Anders dan bovenstaande middelen remt danicopan het complement systeem een paar stappen voor C5, namelijk werkend op C3 door middel van remming van het regulator-eiwit factor D (nodig voor C3 activatie). Dit zou van voordeel kunnen zijn, zeker voor patiënten die geen optimale response hebben op C5-remmers zoals eculizumab (toch nog bloedafbraak en lage bloedwaarden); de toekomst zal moeten uitwijzen of C3-remmers eerdergenoemde extravasculaire hemolyse (bloedafbraak in milt en lever) verminderen; ook of met deze remmers het risico op infecties verandert/toeneemt. Niet alleen een ander werkingsmechanisme maar ook een andere toedieningsvorm: 3 tabletten slikken per dag.

**Rationale for pursuing additional mechanisms of action beyond C5 inhibition for treating PNH**

- ✓ **PNH, an Alternative Pathway (AP) mediated disease<sup>1</sup>**
  - A selective therapy that allows the Classical (CP) and Lectin Pathways (LP) to remain intact:
    - Allows for bactericidal killing of encapsulated organisms in the presence of adequate titers<sup>2,3</sup>
- ✓ **A mechanism controlling both intravascular and extravascular hemolysis<sup>4</sup>**
  - A substantial number of patients not achieving optimal response to C5 inhibition is likely due to extravascular hemolysis<sup>5,6,7</sup>
- ✓ **Options for patients**
  - Need for a non-injectable therapy

1. Haskett CL, Haskett LG. Hematology. 2009;39:102.  
2. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.  
3. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.  
4. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.  
5. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.  
6. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.  
7. Haskett CL, Haskett LG, et al. Hematology. 2009;39:102.

ACHILLION

Volgend jaar wordt het congres, EHA25, in Frankfurt georganiseerd. Ik hoop er weer bij te zijn en net zoveel te leren als van het 24<sup>e</sup> congres.

Mocht je vragen hebben, stel ze!

Groet, Ard

ard.vink@aaenpnh.nl