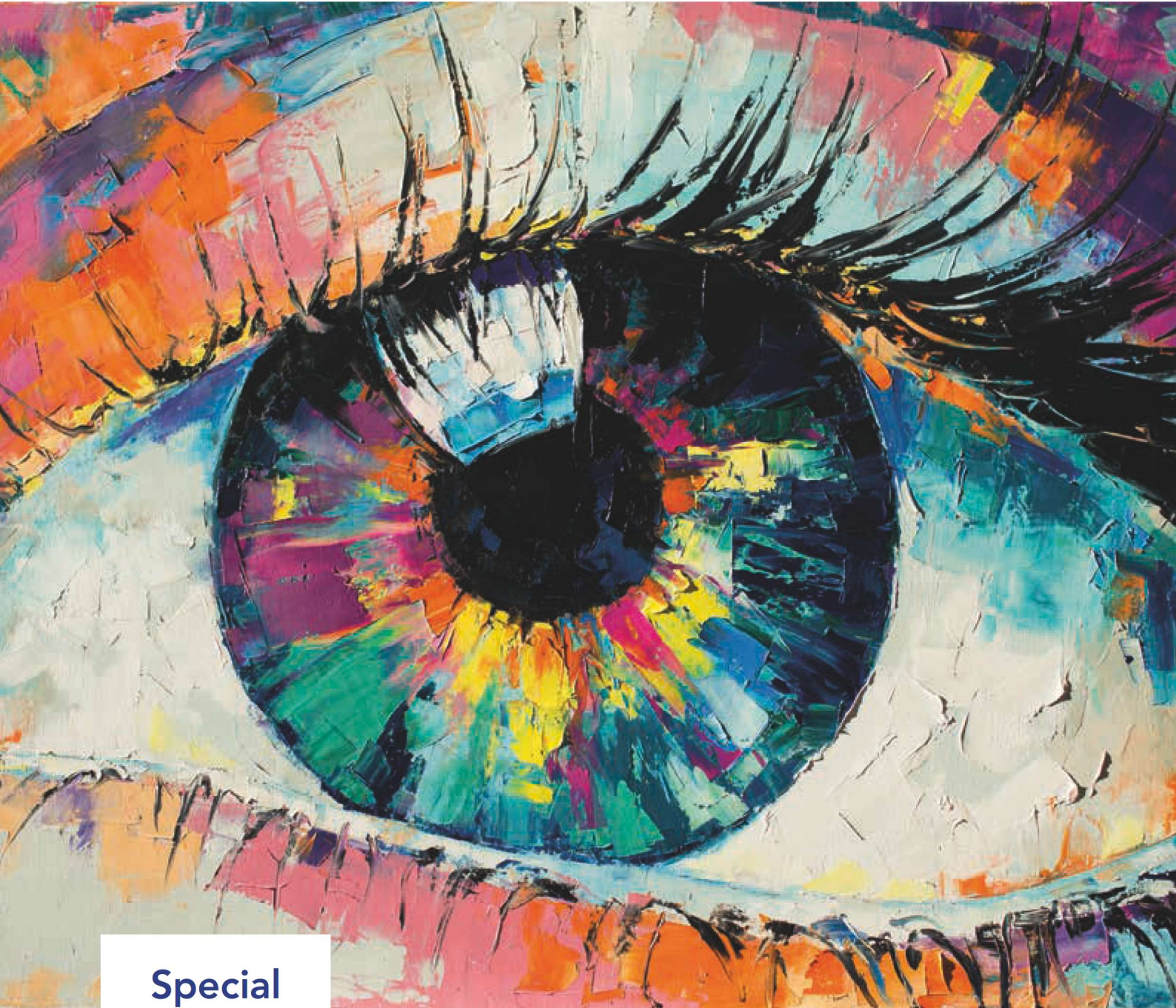


Oogheelkunde



Special

Laatste ontwikkelingen medische retina

Gentherapie bij
erfelijke oogziekten

Nieuwe consensus
treat and extend bij
macula-aandoeningen

De bijziendheids-
epidemie

Gentherapie bij erfelijke oogziekten: pionieren tussen bench en bedside

Tot voor kort was er geen behandeling mogelijk voor patiënten met een erfelijke netvliesziekte. In 2017 werd in de Verenigde Staten de eerste gentherapie voor erfelijke retinale dystrofie goedgekeurd. Sinds 2021 is deze therapie ook in Nederland beschikbaar. Daarnaast lopen er verschillende klinische- en laboratoriumonderzoeken naar andere gen- en stamceltherapieën bij erfelijke oogziekten. Camiel Boon, hoogleraar Oogheelkunde (Amsterdam UMC, LUMC) en gespecialiseerd in retina-ziekten en ophthalmogenetica, geeft een overzicht van de meest recente ontwikkelingen op dit gebied.

De eerste patiënten die behandeld worden met gentherapie voor het oog zijn mensen met de erfelijke netvliesziekten Leber congenitale amaurosis en retinitis pigmentosa. Het betreft patiënten bij wie de ziekte ontstaat door mutaties in het *RPE65* gen. Boon: "Bij deze gentherapie, met het geneesmiddel voretigene neparvovec (Luxturna®), wordt een werkende kopie van het *RPE65* gen ingebracht in een geïnactiveerd virus, een zogenaamde adeno-geassocieerde virale vector (AAV).¹ Deze vector injecteren we, na vitrectomie, onder de macula. Het virus functioneert daar als een soort envelop om het gen op de juiste plaats af te leveren. De retinacellen nemen het virus op, waarna de werkende kopie van het gen in het DNA in de celkern wordt ingebouwd en tot expressie komt. Hierdoor is het effect van deze gentherapie in principe blijvend."

Uitdagingen

Hoewel er met gentherapie steeds meer mogelijk is, zijn er ook nog veel vragen en uitdagingen. "De eerste vraag is in welk stadium van de oogziekte behandeling met gentherapie nog zinvol is. Zo moeten er, voor de behandeling met dit soort gentherapieën, nog voldoende levensvatbare retinacellen zijn om een effect te bereiken. Ook de toedieningstech-



Prof. dr. C.J.F. Boon, oogarts Amsterdam UMC en LUMC

zicht van patiënten met een erfelijke retina-ziekte gaat over het algemeen maar langzaam achteruit. Dit maakt het lastig om het effect van de behandeling te meten. Wat we tot nu toe wel zien is dat bij de meeste patiënten na behandeling met voretigene neparvovec de functionele kwaliteit van het zicht significant toeneemt. Vooral in omstandigheden met gedimd licht zien patiënten beter. Een vierde uitdaging is dat er bij erfelijke netvliesziekten veel verschillende genen betrokken zijn. Als je die allemaal wilt behandelen, moet je voor elk van die genen een gentherapie ontwikkelen. Dat is nu niet haalbaar voor veel van die extreem zeldzame oorzaken. De hoop is dat er meer generieke behandelmethoden komen."

Naast de inhoudelijke uitdagingen spelen ook de kosten van gentherapie een rol. De huidige behandeling met voretigene neparvovec kost ruim 375.000 euro per oog.¹ "Om de therapie zo efficiënt mogelijk in te zetten beoordeelt een indicatiecom-

.....
"Voor de DNA- en RNA-gentherapieën verwacht ik de komende vijf jaar nieuwe technieken goedgekeurd en hopelijk ook vergoed."
.....

nieken van het medicijn willen we verder ontwikkelen. Op dit moment injecteren we het medicijn alleen onder de macula. Met andere technieken, zoals intravitreale injectie, kunnen we het hele netvlies bereiken. Maar daaraan kleven op dit moment nog teveel nadelen qua effectiviteit en veiligheid. Een derde vraag is hoe je bepaalt of de behandeling effect heeft. Het

missie, bestaande uit vijf gespecialiseerde oogartsen, elke patiënt die mogelijk in aanmerking komt. Deze groep patiënten is nu nog klein; zo'n 20 tot 35 mensen. Maar naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 5.000 mensen met een erfelijke retina-ziekte. Daarnaast zijn er nog andere erfelijke oogziekten, zoals erfelijk glaucoom en erfelijke oogzenuwziekten. Als de

mogelijkheden voor gentherapie in de toekomst uitbreiden, gaat het dus om een flinke groep patiënten.”

Onderzoek

Om de verschillende uitdagingen het hoofd te bieden wordt veel onderzoek gedaan naar erfelijke netvliesziekten. “In Nederland hebben we hiervoor een unieke samenwerking: het Retina Dys-trofie (RD)-5000 consortium.² Binnen dit consortium verzamelen

virusvector en het cameraatje op de bril worden al in praktijk toegepast. Voor RNA-therapie vinden momenteel klinische trials plaats. Voor de DNA- en RNA-therapieën verwacht ik dat er in de komende vijf jaar nieuwe technieken goedgekeurd en hoop-lijk ook vergoed worden. Stamceltherapie en de netvlies-computerchips zijn ontwikkelingen voor de langere termijn. Het is echt een pionierstijd, waarbij we proberen de technieken vanuit het laboratorium naar de kliniek te brengen.”

.....

“Ook stamceltherapie en technologische toepassingen mogelijk uitkomst voor patiënten met erfelijke oogziekten.”

.....

alle expertisecentra op het gebied van erfelijke netvliesziekten gegevens over hun patiënten in één landelijke database. Daarin kunnen we groepen patiënten met specifieke genafwijkingen identificeren en onderzoeken. We hebben op basis van dergelijke nationale en internationale samenwerkingen al veel studies gepubliceerd in toptijdschriften. Daarnaast vormt het Amsterdam UMC een Europese ‘trial hub’. Dat betekent dat wij voor sommige klinische trials patiënten met zeldzame erfelijke netvliesaan- doeningen doorgestuurd krijgen uit andere landen. Andersom verwijzen wij Nederlandse patiënten soms naar het buitenland.”

Andere benaderingen

Naast de behandeling met - en onderzoek naar - gentherapie met behulp van een virusvector (AAV) vindt ook onderzoek naar andere vormen van genetische therapie plaats. “Sommige genen, zoals het gen dat betrokken is bij de ziekte van Stargardt, zijn te groot om in een standaard virusvector te verpakken. Daarvoor zijn andere benaderingen nodig. Zoals CRISPR-Cas9, waarbij je op moleculair niveau het gendefect uit het DNA knipt en vervolgens de juiste DNA-code herstelt. Een andere techniek die momenteel onderzocht wordt is RNA-therapie. Daarbij herstel je, met behulp van antisense oligonucleotiden, de productie van functionele eiwitten of verminder je de productie van schadelijke eiwitten.”

“Als de retinaziekte al in een vergevorderd stadium is en er veel retinacellen zijn afgestorven heeft gentherapie geen nut meer. Voor die groep patiënten biedt stamceltherapie in de toekomst mogelijk uitkomst. De toepassing van deze techniek bij mensen vormt nog wel een uitdaging. Tot slot is er nog een derde benadering, namelijk via digitale technologie. Zo bestaan er kleine cameraatjes, zoals de OrCam®, die je bevestigt aan een brillenpootje. Deze zetten visuele informatie om in spraak. Ze kunnen bijvoorbeeld gezichten herkennen en teksten voorlezen. Ook wordt gewerkt aan de ontwikkeling van computerchips die je op het netvlies kunt implanteren als een soort kunstnetvlies.”

In praktijk

De verschillende technieken bevinden zich in verschillende stadia van ontwikkeling. “DNA-therapie met behulp van een

Shared care

In Nederland zijn er drie gespecialiseerde centra die gentherapie-behandelingen voor het oog uitvoeren: het Amsterdam UMC, het Radboudumc en het Oogziekenhuis Rotterdam. Boon: “Om alle patiënten zoveel mogelijk te laten profiteren van de nieuwe ontwikkelingen, is het belangrijk dat oogartsen in de verschillende ziekenhuizen samenwerken. Ik zou alle oogartsen willen aanraden om patiënten bij wie (mogelijk) sprake is van een erfelijke oogziekte, ten minste eenmaal door te verwijzen naar één van de RD5000 expertisecentra.² Als je weet welke genmutatie iemand heeft geeft dit niet alleen informatie over de prognose en overerving, het kan ook direct therapeutische consequenties hebben. Bijvoorbeeld wanneer iemand in aanmerking komt voor de bestaande gentherapie of deelname aan een klinische trial. Naast een (eenmalige) doorverwijzing helpt een model van shared care om nieuwe inzichten zo goed mogelijk te benutten. Hierbij blijft de patiënt onder behandeling bij de eigen oogarts en krijgt daarnaast elke paar jaar een uitgebreide controle in een expertisecentrum. Daarbij kunnen ook de nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen worden besproken.

Tot slot is het belangrijk om patiënten waar mogelijk te verwijzen naar een visueel revalidatiecentrum, zoals Visio of Bartimeus. In het Amsterdam UMC is bijvoorbeeld een consulent van Visio gekoppeld aan ons spreekuur. Patiënten kunnen dan direct een intake- of evaluatiegesprek voeren over hun behoeften in het dagelijks leven, werk en visuele rehabilitatie. Dat biedt, naast nieuwe therapieën, ook grote meerwaarde. Door samen te werken kunnen we zoveel mogelijk patiënten zo goed mogelijk helpen.”

Referenties

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Voretigeen neparvovec. Beschikbaar via URL: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/v/voretigeen_neparvovec. Geraadpleegd op 10-mei-2022.
2. RD5000. Beschikbaar via URL: <http://www.rd5000.nl>

Jessica Brussee MSc, wetenschapsjournalist