

De medische referentie

39th Annual Congress of
the Belgian Society of
Cardiology (BSC 2020)

9

Er moet meer aandacht besteed
worden aan het veilig gebruik
van smartphones

19

De medische
referentie
'Oncologie'

22

Word vandaag nog plasmadonor: geef plasma en red een leven

DE REDACTIE VAN 'DE MEDISCHE REFERENTIE' HAD EEN BOEIEND GESPREK MET DE PROFESSOREN DAAN DIERICKX (*DIENST HEMATOLOGIE, UZ LEUVEN*) EN KAREN VANHOORELBEKE (*LABORATORIUM VOOR TROMBOSE ONDERZOEK, KU LEUVEN*). PROFESSOR DAAN DIERICKX EN PROFESSOR KAREN VANHOORELBEKE ZIJN BEIDE INTERNATIONALE EXPERTEN INZAKE DE AUTO-IMMUUNZIEKTE ATTP (*VERWORVEN TROMBOTISCHE TROMBOCYTOPENISCHE PURPURA*). HET IS DAN OOK NIET VERWONDERLIJK DAT HET GESPREK GROTENDEELS OVER DEZE ZELDZAME ZIEKTE GING.

De medische referentie: Wanneer wordt een ziekte als een zeldzame ziekte beschouwd?

Professor Daan Dierickx: Een zeldzame ziekte is een ziekte die een beperkt aantal mensen treft. Een ziekte wordt 'zeldzaam' genoemd wanneer de incidentie kleiner is dan 1 per 2.000 inwoners. Er wordt van een zeer zeldzame of uiterst zeldzame ziekte gesproken bij een incidentie van minder dan 1 per 50.000 inwoners.

Professor Karen Vanhoorelbeke: Het feit dat een ziekte als een zeldzame ziekte erkend wordt, is van groot belang. Omwille van de zeldzame aard van deze ziekten is het wetenschappelijk onderzoek ervan meestal beperkt. Vaak worden we ge-

confronteerd met complexe symptomen, onvoldoende wetenschappelijke kennis en moeilijkheden om de diagnose te stellen of een doeltreffende behandeling te vinden. Omdat we maar over hele kleine patiëntengroepen beschikken, is het ook niet eenvoudig om klinische studies uit te voeren. Het 'European Medicines Agency' en ook de Belgische overheid nemen echter maatregelen om het diagnostisch en therapeutisch onderzoek met betrekking tot deze ziekten te ondersteunen. Zo kan bijvoorbeeld de fabrikant bij de ontwikkeling van een geneesmiddel voor een zeldzame ziekte zelfs zonder patent genieten van tien jaar exclusiviteit.

Figuur 1. De professoren Daan Dierickx en Karen Vanhoorelbeke.



INNOVIVA | 

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol

PM-BE-FVU-ADVT-200005 - Feb 2020

De medische referentie: 29 februari werd uitgeroepen tot de 'World Rare Diseases Day'. Hoeveel Belgen lijden aan een zeldzame ziekte?

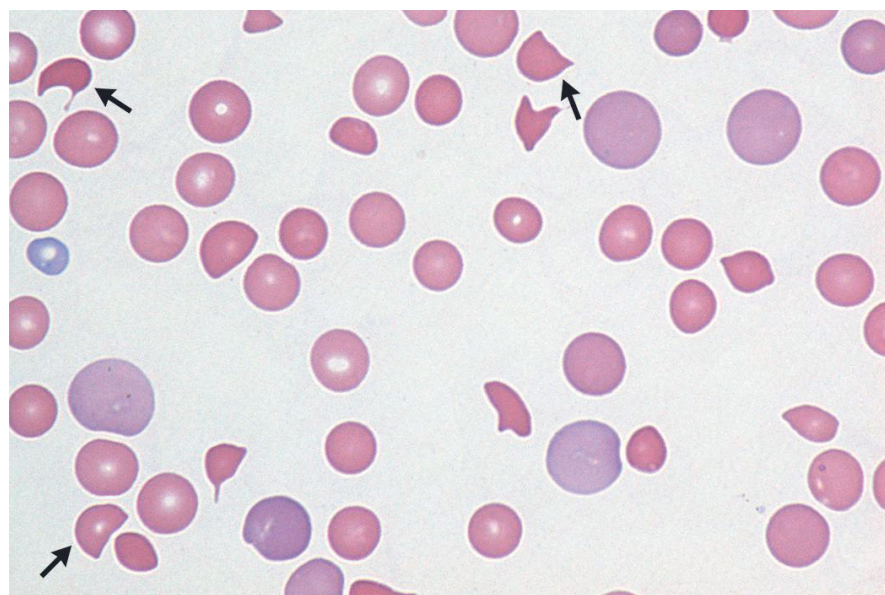
Professor Daan Dierickx: We weten niet exact hoeveel Belgen aan een zeldzame ziekte lijden. Voor vele van deze ziekten bestaat er immers geen duidelijke registratie in België. Mede daarom dat het van groot belang is om zeldzame ziekten vaker onder de aandacht te brengen. Het langdurig opvolgen van patiënten met een zeldzame ziekte is eveneens cruciaal. Nog al te vaak wordt de aantasting van de levenskwaliteit bij deze patiënten niet herkend. Nochtans worden deze patiënten niet enkel met fysieke, maar ook met mentale en socio-economische problemen geconfronteerd. Enkele bekende zeldzame ziekten zijn spina bifida, mucoviscidose, amyotrofe laterale sclerose (ALS) en fenylketonurie. In de hematologie – het domein waarin ik vooral actief ben – behoren nagenoeg alle kwaadaardige ziekten waaronder lymfeklierkanker en acute leukemie tot de groep van zeldzame ziekten.

Professor Karen Vanhoorelbeke: Exacte cijfers over het aantal patiënten met een zeldzame ziekte zijn inderdaad niet gekend. Er zijn echter wel schattingen. Volgens het 'European Medicines Agency' bestaan er tussen de 5.000 en 8.000 verschillende zeldzame ziekten en wordt tussen de 6% en de 8% van de globale populatie getroffen door zo'n ziekte. Concreet betekent dit dat er tussen de 27 en 36 miljoen mensen in Europa lijden aan een zeldzame ziekte. Het merendeel van

deze patiënten zullen lijden aan een uiterst zeldzame ziekte met een incidentie van minder dan 1 per 50.000.

**De medische referentie: Jullie zijn voor-
aanstaande experts inzake de auto-
immuunziekte aTTP. Kan u dieper ingaan
op de pathofysiologie en de diagnose
van deze aandoening?**

Professor Karen Vanhoorelbeke: Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is een aandoening die zowel geassocieerd is met trombose als met bloedingen. TTP is met andere woorden een aandoening waarbij de hemostase of bloedstolling verstoord is. In het bloed bevindt zich een groot stollingseiwit, de 'von Willebrand factor' (VWF), dat betrokken is bij de bloedstolling. Als een bloedvat beschadigd raakt, komt het proces van bloedstolling op gang. De VWF zal zich op de beschadiging plaatsen en zichzelf ontrollen zodat de bindingsplaatsen voor de bloedplaatjes of trombocyten vrij komen. De trombocyten gaan zich kleven aan de VWF en er ontstaat een bloedstolsel waardoor de bloeding stopt. De VWF wordt in ons lichaam onder een zeer grote protrombotische vorm aangemaakt door de endotheelcellen. Als de VWF vrijkomt onder deze protrombotische vorm kunnen de bloedplaatjes – ook zonder bloedvatbeschadiging – zich hier spontaan aan binden. Het ADAMTS13 enzym beschermt ons tegen dit proces door onmiddellijk na het vrijkomen van de protrombotische vorm van de VWF dit grote eiwit te verknippen in kleinere stukken. Deze stukken van de VWF rollen zich spontaan op zodat de bindingsplaat-



Figuur 3. Perifeer bloeduitstrijkje toont de aanwezigheid van schistocyten bij een patiënt met TTP.²

sen niet langer bereikbaar zijn voor de bloedplaatjes.

Bij patiënten met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zien we dat het ADAMTS13 enzym niet goed functioneert. Bij TTP-patiënten worden de grote protrombotische eiwitten niet geknipt door het ADAMTS13 enzym. Hierdoor verschijnen bij de patiënten met TTP in de bloedcirculatie grote 'von Willebrand factor' multimeren die spontaan bloedplaatjes gaan binden en microtrombi vormen. Deze microtrombi kunnen in alle organen gevonden worden. Doordat er zich een grote hoeveelheid bloedplaatjes in de microtrombi bevindt, daalt het aantal circulerende bloedplaatjes bij deze patiënten en lijden ze met andere woorden aan trombocytopenie. Er zijn twee vormen van TTP. De meest voorkomende vorm is de 'acquired TTP' (aTTP). Bij patiënten met deze verworven vorm wordt het ADAMTS13 enzym door het lichaam als iets gevaarlijks beschouwd en worden er auto-antilichamen tegen dit enzym aangemaakt waardoor het wordt uitgeschakeld.

Er bestaat daarnaast ook een erfelijke vorm van TTP die veel minder vaak voorkomt. Bij deze vorm van TTP treden er mutaties op in het ADAMTS13 gen. Het lichaam maakt daardoor geen of geen normaal functionerend ADAMTS13 enzym meer aan.

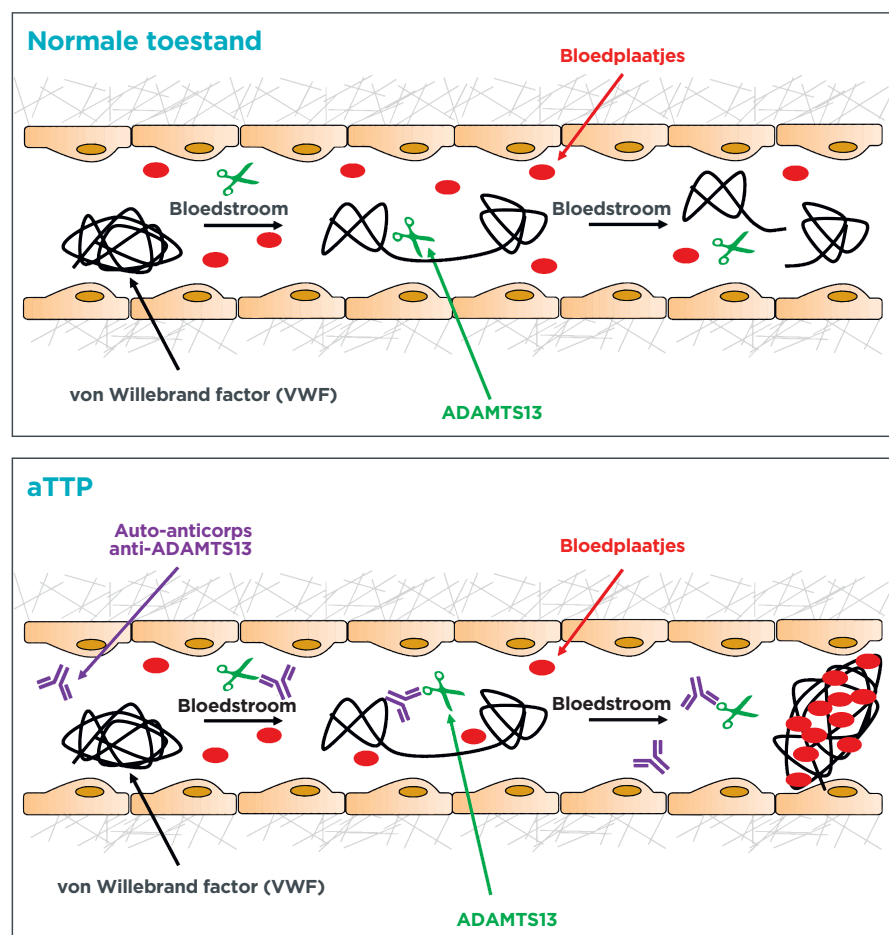
Professor Daan Dierickx: Als arts worden we klassiek opgeleid om ofwel bloedingen, ofwel trombose bij een patiënt aan te treffen. Bij patiënten met TTP kunnen echter beide symptomen – zowel bloedingen als trombose – worden aangetroffen. Door de trombocytopenie kunnen de patiënten zich naast de purpura ook presenteren met huidbloedingen, neusbloedingen, in uitzonderlijke gevallen met maagbloedingen en soms zelfs met hersenbloedingen. De meest voorkomende trombose plaats bij patiënten met TTP zijn de hersenen. Dit vertaalt zich dikwijls in een patiënt die zich presenteert met verwardheid, met een epilepsieaanval, met verlammingen of soms zelfs in coma. Zeventig tot 80% van de patiënten met TTP hebben neurologische symptomen op het moment van de diagnose. De trombose kan echter ook andere organen (o.a. het hart, de pancreas) aantasten en soms worden er ook darminfarcten vastgesteld.

De initiële diagnose van TTP wordt gesteld op basis van het klinische beeld. De combinatie van trombose enerzijds en bloedingen anderzijds is zondermeer suggestief voor TTP. De bloedanalyse kan dit vermoeden bijkomend bevestigen. Een trombocytopenie, een anemie en de aanwezigheid van schistocyten (kapotte rode bloedcellen) in een perifeer bloeduitstrijkje wijzen op een trombotische microangiopathie. Om absolute zekerheid te krijgen over de TTP diagnose moet de activiteit van het ADAMTS13 enzym bepaald worden. Bij patiënten met TTP is de activiteit van het ADAMTS13 enzym tijdens een acute episode kleiner dan 10%. In een tweede fase kunnen de antistoffen tegen het ADAMTS13 enzym opgespoord worden om te bevestigen dat het een verworven vorm van TTP is. In de praktijk zal er niet gewacht worden op de bepaling van de activiteit van het ADAMTS13 enzym om een behandeling op te starten. De test om de activiteit van het ADAMTS13 enzym te meten is een moeilijke test en deze wordt vandaag enkel in de referentiecentra uitgevoerd. Zodra de kliniek en het bloedbeeld doen vermoeden dat een patiënt TTP heeft, wordt de behandeling binnen de zes uur opgestart omdat de kans op overlijden tijdens de eerste uren en dagen na een actieve TTP episode te groot is.

De medische referentie: Hoe ziet de therapeutische aanpak van patiënten met TTP eruit?

Professor Daan Dierickx: De behandeling van TTP berust op drie pijlers. De eerste pijler is de plasma-uitwisseling. Plasma-uitwisseling neemt een centrale plaats in bij de behandeling van TTP. Tijdens de plasmaferese worden de antistoffen die het ADAMTS13 enzym aantasten en de grote VWF multimeren uit het bloed verwijderd. In ruil wordt donorplasma teruggegeven waarin vers ADAMTS13 aanwezig is. Een plasmatherapie moet worden opgestart van zodra de klinische diagnose van aTTP is gesteld of wordt vermoed. Het uitwisselen van 1 tot 1,5 keer het plasmavolume duurt ongeveer 2 uur en dit moet dagelijks herhaald worden tot wanneer de bloedplaatjes weer normaal zijn. Dit kan na 7 dagen, maar soms pas na 21 dagen of langer bereikt worden.

lees verder op pg 4 ►



Figuur door Dr. Ellen Roose

Figuur 2. Rol van de 'von Willebrand factor' (VWF) en het ADAMTS13 eiwit voor de bloedplaatjesadhesie: ADAMTS13 verknipt de grote 'von Willebrand factor' om de stolling in toom te houden. De splitsing van de 'von Willebrand factor' beperkt de groei van de intravasculaire trombi. Door een tekort aan ADAMTS13 bij patiënten met aTTP ontstaan microtrombi in de arteriolen en capillairen en microvasculaire trombose-letsels.¹

► vervolg van pag 2

Voor het uitvoeren van een plasma-uitwisseling zijn klassiek per sessie 15 tot 16 plasmazakjes nodig. Ik doe dan ook een warme oproep om plasmadonor te worden en aldus levens te redden. De tweede behandelingspijler bestaat uit het gebruik van corticosteroïden. Corticosteroïden kunnen de cellen die de auto-antilichamen aanmaken in sterke mate onderdrukken. De derde pijler is een nieuw in België ontwikkeld geneesmiddel, namelijk caplacizumab. Caplacizumab is een gehumaniseerd bivalent nanobody, dat zich richt op het A1-domein van de 'von Willebrand factor' (VWF) om de interactie tussen de VWF en bloedplaatjes te remmen. Concreet kunnen de bloedplaatjes zich, na de toediening van caplacizumab, niet langer binden aan het grote kluwen van de 'von Willebrand factor' en zien we veel minder trombose en bloedingen. In België wordt caplacizumab terugbetaald bij de behandeling van volwassenen die een episode van verworven trombotische trombocytopenische purpura (aTTP) ervaren in combinatie met plasma-uitwisseling en immunosuppressie. Een vierde pijler die heel sterk wordt aanbevolen, is rituximab (Mabthera®). Naast corticosteroïden kan rituximab zorgen voor bijkomende immunosuppressie die gericht is tegen de ADAMTS13 auto-antilichamen. Immunosuppressie zorgt ervoor dat de antistoffen tegen ADAMTS13 verdwijnen en vermindert aldus het risico op herval. De bestaande behandelingen kunnen de patiënten met TTP niet genezen en moeten vaak intermitterend levenslang toegepast worden. TTP moet bij het merendeel van de patiënten beschouwd worden als een aandoening die in episoden verloopt. Na een acute episode moeten de patiënten blijvend opgevolgd worden. Als we na enige tijd merken dat de ADAMTS13 eiwitconcentratie terug laag is, stijgt het risico op een recidief.

Daarom dat we deze patiënten preventief rituximab geven om de concentratie van het ADAMTS13 enzym terug op te drijven. Slechts bij ongeveer 10% van de patiënten zal TTP zich als een eenmalige acute episode presenteren.

Professor Karen Vanhoorelbeke: Voor de patiënten zelf is een lage ADAMTS13 concentratie vaak een frustrerende periode omdat ze weten dat het risico op herval groot is. Sommige patiënten kunnen echter gedurende jaren met een lage ADAMTS13 activiteit leven zonder dat er zich een acute episode voordoet. Bij andere patiënten kunnen diverse triggers – o.a. een zwangerschap, infecties, systemische lupus erythematosus of specifieke geneesmiddelen – het herval uitlokken. Het mechanisme dat maakt dat deze uitlokkende factoren de start geven voor een nieuwe acute episode van TTP is tot op heden nog niet ontrafeld. Tussen episodes door hebben de meeste patiënten met TTP vaak last van neurologische problemen waaronder concentratie- en geheugenstoornissen, zijn ze vermoeid en hebben weinig energie. Op een scanner kunnen er bovendien vaak blijvende microtrombi in de hersenen vastgesteld worden. Sommige TTP patiënten hebben minder klachten in die tussenepisodes. Omdat vandaag nog altijd ongeveer 20% van de TTP-patiënten overlijdt mede omdat de diagnose niet tijdig of verkeerd werd gesteld, zoeken we volop naar een eenvoudigere diagnostische test die ook in de perifere ziekenhuizen kan worden gebruikt. Een ander onderzoeksdomein betreft het ontrafelen van de rol van de auto-antilichamen in het ziekteproces. De zoektocht naar nieuwe behandelingsstrategieën voor TTP is eveneens volop aan de gang. De ontwikkeling van recombinant humaan ADAMTS13 bevindt zich in de klinische fase en is veelbelovend, maar ik hoop echt dat deze therapie snel op de markt zal verschijnen.

De medische referentie: Recent hebt u samen met Britse onderzoekers baanbrekend werk gepubliceerd in 'Nature Communications' betreffende het ADAMTS13 enzym. Kan u dit onderzoek en de bekomen resultaten wat verder toelichten?

Professor Karen Vanhoorelbeke: Het betreft hier zeer fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. We hebben samen met onderzoekers van 'Imperial College London' en de 'University of Nottingham' kunnen ophelderen hoe het ADAMTS13 enzym werkt. Door de kristalstructuur van de functionele domeinen van het ADAMTS13 enzym te bepalen, hebben we de specifieke moleculaire mechanismen ontrafeld. Deze kennis kan later zeker van belang zijn voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor TTP.



Figuur 5. De 'TTP Community' is een platform dat relevante en betrouwbare informatie aanbiedt aan TTP-patiënten, familie en zorgverleners.



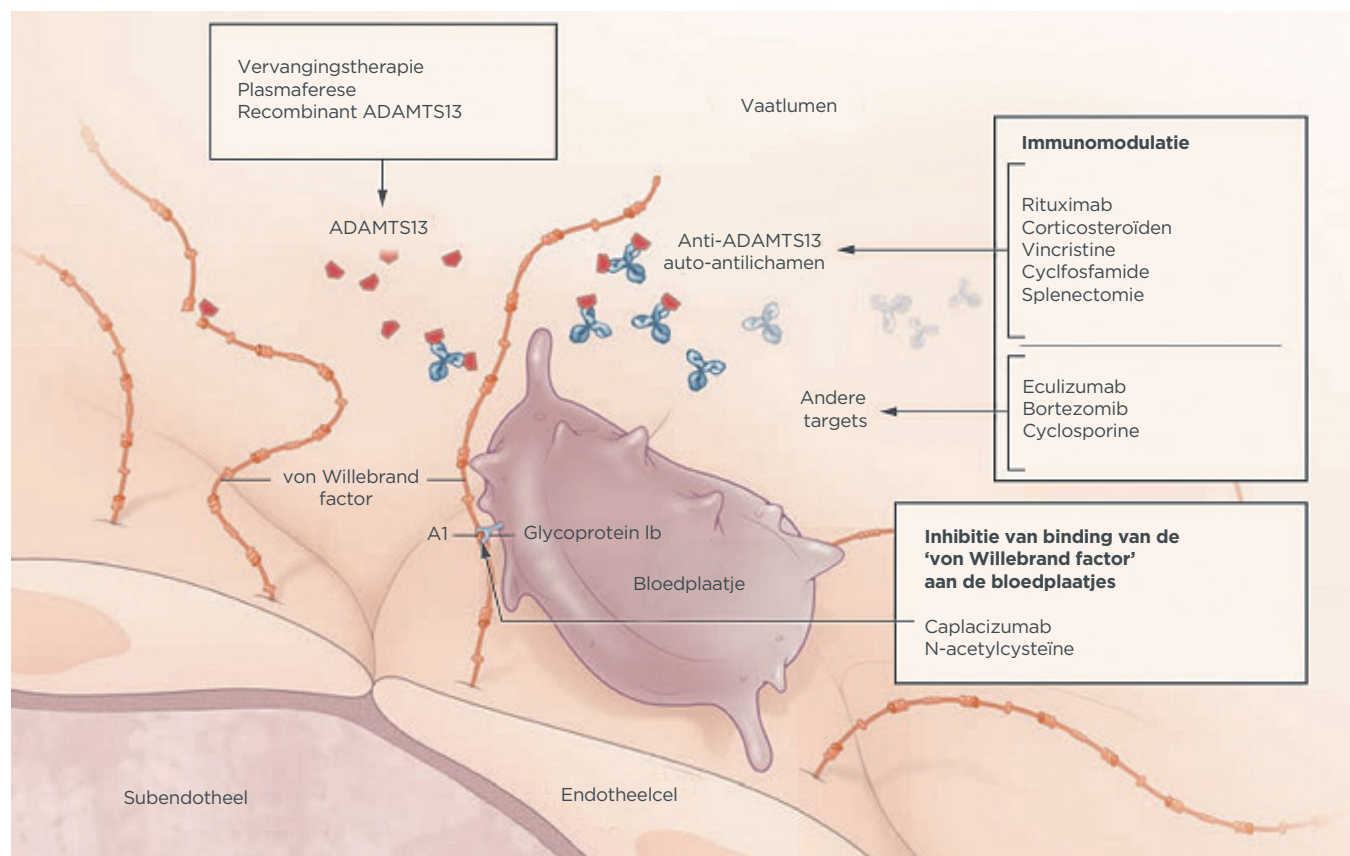
De medische referentie: Jullie spelen een belangrijke rol in PROFILE – een 'Innovatief TrainingsNetwerk' – dat gesteund wordt door de Europese Commissie.

Professor Karen Vanhoorelbeke: Het Europees project PROFILE heeft een enorme boost gegeven aan het onderzoek naar TTP mede dankzij de internationale samenwerking. De projecten binnen het 'Innovatieve TrainingsNetwerk' zijn opgesteld om jonge mensen die doctoreren klaar te stomen voor de industrie. Door een team van jonge basisonderzoekers, klinici, mensen uit de industrie en patiën-

ten samen te brengen, bereik je op korte termijn een hoog niveau van expertise. Zo hebben we bijvoorbeeld dankzij een nauwe samenwerking met professor Agnes Veyradier (*Université Paris-Saclay, France*) en professor Paul Coppo (*Marie and Pierre Curie University, Paris, France*) samen met de grootste TTP-centra in de wereld ons project rond de ontwikkeling van een nieuwe diagnostische test enorm kunnen stimuleren. Dankzij dit netwerk beschikken we immers over een biobank met 5.000 plasmastalen van patiënten met TTP. Een unieke kans die we nooit zouden bereikt hebben zonder het PROFILE project.

De medische referentie: Een van de concrete en zichtbare initiatieven dat gegroeid is vanuit PROFILE is de 'TTP Community' in België. Kunnen jullie wat meer over dit initiatief vertellen?

Professor Karen Vanhoorelbeke: De 'TTP Community' is inderdaad gegroeid vanuit PROFILE. We zijn met de 'TTP Community' gestart in november 2018. De 'TTP Community' kan beschouwd worden als een denktank waarin alle betrokkenen samen gebracht worden. De TTP-patiënt staat er centraal en zowel hematologen, onderzoekers, beleids mensen, artsen en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie trachten via dit initiatief de aandacht op TTP te verhogen, correcte informatie te verstrekken en evenementen te organiseren. Via de 'TTP Community' werd tevens het TTP-fonds opgericht met als doel het bevorderen en ondersteunen van onderzoek naar trombotische trombocytopenische purpura evenals het creëren van een groter bewustzijn over deze zeldzame ziekte bij het algemene publiek en de artsen. Indien u het TTP-fonds wenst te steunen, kan dit via een gift op het rekeningnummer **BE45 7340 1941 7789** met vermelding van de gestructureerde mededeling **+++400/0018/77290+++**. Giften vanaf € 40 per jaar leveren een fiscaal voordeel op. •



Figuur 4. Goedgekeurde en experimentele behandelingen voor aTTP.³

Referenties

- Joly B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-2846.
- Kremer Hovinga J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature Reviews Disease Primers* 2007; 3: 17020.
- Bhandari S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380: e23.
- Veyradier A. Von Willebrand Factor – a new target for TTP treatment? *The New England Journal of Medicine* 2016; 374 (6): 583-585.