



# Gentherapie voor epidermolysis bullosa

Agnes Grutters<sup>1</sup>, Marieke Bolling<sup>2</sup>

Dystrofische epidermolysis bullosa (DEB) is een ernstige erfelijke blaarziekte gekenmerkt door blaren, wonden en littekenvorming, waar tot voor kort geen moleculaire therapieën voor beschikbaar waren. Vyjuvek (beremagene geperpavec) is de eerste topicale gentherapie die beschikbaar komt op de Europese markt voor de behandeling van DEB patiënten. Deze topicale *COL7A1*-substitutie therapie bevordert significante en langdurige wondgenezing en biedt perspectief op het voorkómen van lange termijn complicaties zoals pseudosyndactylie en het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen. Een succesvolle implementatie van genetische therapie voor EB in de Nederlandse klinische praktijk kent echter aanzienlijke uitdagingen zoals de hoge kostprijs en de noodzaak tot logistieke en beleidsmatige herstructurering.

## CASUS

Patiënte werd geboren met aplasia cutis congenita aan het rechteronderbeen in combinatie met gegeneraliseerde progressieve, mechanisch geïnduceerde blaarvorming over het gehele lichaam, klinisch verdacht voor epidermolysis bullosa (EB). Immunofluorescentieonderzoek op huidbiopten toonden een reductie van type VII collageen (col7) (figuur 1). DNA-onderzoek bevestigde de klinische verdenking en toonde de compound heterozygote pathogene mutaties c.5499C>T, p.(=) en c.497dup, p.(Val168Glyfs\*12) aan in het *COL7A1*-gen passend bij de diagnose recessieve dystrofische EB (RDEB). Bovenstaande gecombineerd leidt tot de definitieve diagnose RDEB-intermediate. [1]

## RECESSIEVE DYSTROFISCHE EB (RDEB)

RDEB heeft een geschatte incidentie van 5,5 per miljoen levendgeborenen in Nederland. [2] Zoals de naam aangeeft, erft de aandoening recessief over. Dit betekent dat de ziekte zich manifesteert wanneer een individu van beide ouders een pathogene variant in het *COL7A1*-gen erft. De ouders zijn beide drager en vertonen zelf geen klinische symptomen. Het *COL7A1*-gen codeert voor het eiwit col7. Vele moleculen samen vormen de ankerfibrillen en zorgen voor de verankering van de epidermis aan de dermis. Pathogene mutaties in het *COL7A1*-gen die leiden tot een verminderde of afwezige expressie van col7, veroorzaken gegeneraliseerde kwetsbaarheid van de huid met blaren en wonden bij minimaal trauma. In een gevorderd stadium van de ziekte ontstaat gegeneraliseerde littekenvorming van zowel de huid als de mucosae. Deze progressieve fibrose leidt tot ernstige complicaties, waaronder microstomie, oesofagusstricturen, pseudosyndactylie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen op niet-UV blootgestelde huid die lei-

den tot voortijdig overlijden. [1] De klinische ernst van de aandoening correleert in zekere mate met de resterende expressie van type col7 in de huid zoals gezien wordt bij immunofluorescentie. Desondanks blijft het klinisch beloop heterogeen en moeilijk voorspelbaar, zelfs binnen dezelfde EB-subtypes.

## VERVOLG CASUS

Ten tijde van dit schrijven is patiënte zeven jaar oud. Zij vertoont chronische, migrerende wonden die moeilijk genezen en gepaard gaan met littekenvorming. Daarnaast zijn pseudosyndactylie en dystrofische nagels ontstaan (figuur 1). Deze huidafwijkingen veroorzaken aanzienlijke klachten waaronder pijn, jeuk, infecties en functionele beperkingen waardoor patiënte afhankelijk is van een rolstoel voor mobiliteit. De zorgbehoefte is intensief en heeft een diepgaande impact op de kwaliteit van leven van patiënte en haar familie. Momenteel is er geen curatieve of gerichte therapie beschikbaar. Conventionele behandeling is hoofdzakelijk gericht op wondverzorging, preventie van blaarvorming en het vertragen van ziekteprogressie en complicaties.

## GENETISCHE THERAPIE

Op dit moment vindt er een transitie plaats in het behandel-perspectief van patiënten met dystrofische EB (DEB). Vyjuvek (beremagene geperpavec) is de eerste topicale gentherapie die beschikbaar komt op de Europese markt voor de behandeling van patiënten met DEB. Vyjuvek is een zalf met geïnactiveerd herpes simplex virus type 1 dat een gezonde kopie van het *COL7A1*-gen aflevert aan keratinocyten (figuur 2). [3] Studies tonen aan dat Vyjuvek een hogere kans op volledige wondgenezing na 3 en 6 maanden geeft in vergelijking met placebo: 67% van de wonden die met Vyjuvek behandeld werden waren volledig gesloten na 6 maanden, vergeleken met 22% van de

<sup>1</sup> Aios en klinische research fellow, afdeling dermatologie en genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

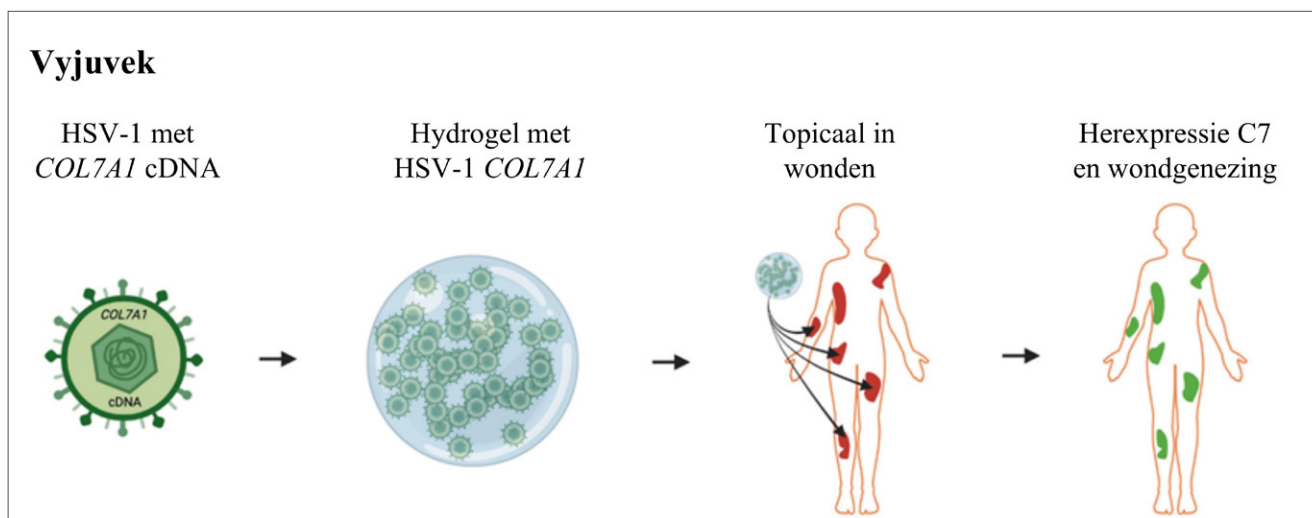
<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. ERN-SKIN

wonden die met placebo behandeld werden. [4] Een open-label vervolgstudie bij 47 patiënten, met een mediane behandelduur van 81 weken, toonde dat 37% van de wonden die eerder gesloten waren, ook gesloten bleven gedurende de open-label

vervolgstudie. De wonden die wel opengingen, reageerden opnieuw op de behandeling met Vyjuvek. [5] In deze vervolgstudie werd bovendien aangetoond dat langdurige toepassing van Vyjuvek veilig is en goed verdragen wordt, er deden zich



Figuur 1. Klinisch beeld neonataal en op zevenjarige leeftijd inclusief immuunfluorescentie kenmerken  
A-B. Klinisch beeld neonataal; aplasia cutis aan het rechteronderbeen en uitgebreide blaarvorming aan de hand. C-E. Klinisch beeld op zevenjarige leeftijd; pseudosyndactylie en dystrofische nagels, chronische wonden gepaard gaande met littekenvorming. F-H. Immuunfluorescentieonderzoek toont aanwezigheid van type VII collageen (groen) in controlehuid (F, H), en reductie in niet-aangedane huid (G) en rand blaar van patiënte (H).



Figuur 2. Overzicht van Vyjuvek  
HSV-1: Herpes Simplex Virus type 1; cDNA: coderend DNA; C7: type VII collageen. Figuur gemaakt met Biorender.com, overgenomen met toestemming van J. Bremer en P.C. van den Akker. [3]

geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling voor. Ondanks deze veelbelovende resultaten inclusief zicht op het voorkómen van lange termijn complicaties zoals pseudosyndactylie en het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen, dient men zich te realiseren dat Vyjuvek uitsluitend toepasbaar is op reeds bestaande open huidlaesies en geen permanente correctie geeft ('redosable'). Hierdoor is continue levenslange toepassing noodzakelijk om klinische voordelen te waarborgen.

### IMPLEMENTATIE IN DE PRAKTIJK

Voor een succesvolle klinische implementatie van genetische therapie bij EB dienen nog diverse essentiële stappen te worden gezet. Ten eerste leidt de goedkeuring van Vyjuvek voor toetreding op de Europese markt niet automatisch tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem in Nederland. Het is nu aan de fabrikant om een verzoek tot toetreding op de markt te doen bij het Zorginstituut Nederland. Ten tweede, hoewel Vyjuvek levensveranderend kan zijn, vormt de hoge prijs (\$24.250 per flacon, of naar schatting >\$500.000 per patiënt per jaar) een aanzienlijke barrière voor toegang tot behandeling. [6,7] Onderzoek toont aan dat farmaceutische bedrijven aanzienlijk hogere winstmarges hebben dan andere sectoren, dit leidt tot kritische vragen over de rechtvaardiging van deze prijs: weerspiegelt deze werkelijk de kosten van onderzoek, ontwikkeling en productie, of is er sprake van winstmaximalisatie ten koste van patiënten? [6] In Nederland zal naar verwachting een prijsonderhandeling tussen het ministerie van Volksgezondheid en de fabrikant volgen. Ten derde vereist de integratie van dure genetische therapieën in de dagelijkse klinische praktijk een fundamentele herstructurering van de zorgorganisatie. Dit betreft onder meer logistieke uitdagingen, multidisciplinaire samenwerking en aanpassing van bestaande zorgpaden.

Voor patiënten met DEB en hun ouders blijft elke dag zonder toegang tot behandeling er één te veel. Vanuit het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten zetten wij ons met toewijding in voor een succesvolle, maatschappelijk verantwoorde en gecontroleerde implementatie.

### LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614-27.
2. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):995-1006.

### LEERPUNTEN

- Recessieve dystrofische epidermolysis bullosa wordt gekenmerkt door uitgebreide blaar- en wondvorming en fibrosering leidend tot microstomie, pseudosyndactylie en een verhoogt risico op het ontwikkelen van cutane plaveiselcelcarcinomen. De zorgbehoefte is intensief met grote impact op kwaliteit van leven.
- Topicale COL7A1 genetische substitutietherapie (Vyjuvek) bevordert significante en langdurige wondgenezing en biedt perspectief op het voorkómen van langetermijncomplicaties.
- Implementatie van genetische therapie voor epidermolysis bullosa in de praktijk kent aanzienlijke uitdagingen zoals de hoge kostprijs en de noodzaak tot logistieke en beleidsmatige herstructurering.

### TREFWOORDEN

Getherapie - epidermolysis bullosa - COL7A1 - recessieve dystrofische epidermolysis bullosa - zorgsysteem

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

3. Bremer J, Van den Akker PC. Getherapie voor epidermolysis bullosa. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.* 2024(34):3:13-15.
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, et al. Trial of beremagene gperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2211-9.
5. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, et al. Long-term safety and tolerability of beremagene gperpavec-svdt (B-VEC) in an open-label extension study of patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Clin Dermatol.* 2025.
6. Islam RK, Malek AJ, Islam KN, et al. VYJUVEK for dystrophic epidermolysis bullosa: Ethical dilemmas in access and pricing. *J Am Acad Dermatol.* 2025.
7. Raymakers AJN, Kesselheim AS, Mostaghimi A, Feldman WB. Estimated spending on beremagene gperpavec for dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol.* 2024;160(3):297-302.

### CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling  
E-mail: m.c.bolling@umcg.nl