

BIJWERKINGEN NIEUWE GENEESMIDDELEN

Lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotiden als behandeling voor de ziekte van Duchenne

A.L. Nguyen¹, E.H. Niks², E.J. van Zuuren³, R. van Doorn³

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
² Kinderneuroloog, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Ly Nguyen
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Dermatologie (B1-Q)
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mail: a.l.nguyen@lumc.nl

Duchennespierdystrofie (DMD) is een erfelijke X-gebonden recessief overervende spieraandoening, die voorkomt bij 1 op 5000 pasgeboren jongens.¹ Bij de ziekte van Duchenne is er sprake van een (punt)mutatie, deletie of duplicatie in het DMD-gen, waardoor er geen functionerend dystrofine eiwit kan worden gevormd in spiercellen. Dystrofine is een structureiwit dat het sarcolemma van de spiercel verbindt met het actine cytoskelet en zodoende de spiercellen tegen repeterende beweging beschermt. Afwezigheid van dystrofine en uitputting van de regeneratieve capaciteit van het spierweefsel leidt tot degradatie van de spiervezels met spierzwakte tot gevolg. Dit uit zich initieel in moeite met traplopen, rennen en springen. Door progressie van de spierzwakte raken kinderen hierdoor uiteindelijk vaak rond hun twaalfde levensjaar rolstoelgebonden. Ook ademhalingsspieren en het hart zijn aangedaan, waardoor de levensverwachting ernstig verkort is.²

Om de progressie van deze ernstige spierziekte te kunnen vertragen, is er een behandeling ontwikkeld gericht op het premessenger-RNA afkomstig van het DMD-gen, die wordt aangeduid met de term exon skippen. Bij exon skippen wordt getracht om met behulp van antisense oligonucleotiden (AON), korte chemisch gemodificeerde RNA-sequenties, splicing van het primaire transcript van het DMD-gen zo te beïnvloeden dat het exon waartegen de AON gericht is, niet in het mRNA wordt geïncorporeerd. Zo wordt het leesraam hersteld en kan er een verkort, maar functioneel dystrofine-eiwit worden geproduceerd.³ Exon skippen zou kunnen leiden tot een minder ernstige spierdystrofie, in theorie vergelijkbaar met de spierdystrofie van Becker. Bij patiënten met de ziekte van Duchenne zou verdere progressie van spierzwakte op deze manier kunnen worden vertraagd. Drisapersen is een experimenteel middel dat voor deze doeleinden subcutaan, intramusculair of intraveneus werd toegediend bij patiënten met de ziekte van Duchenne. Bij de subcutane toediening van drisapersen werden er verschillende injectieplaatsreacties beschreven, waaronder erytheem, verkleuring, induratie, pijn en pruritus.^{4,7} Wij beschrijven hier een patiënt met ernstige lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met drisapersen. Deze matige tot ernstige vorm van lipoatrofie bleek bij alle patiënten op te treden, die hier in het LUMC in studieverband werden behandeld met drisapersen.

CASUS

Anamnese

Een 11-jarige jongen met de ziekte van Duchenne



Figuur 1. Lipoatrofie ter plaatse van dorsale zijde linker bovenarm ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotides (drisapersen)



Figuur 2. Lipoatrofie ter plaatse van ventrale zijde bovenbenen ten gevolge van subcutane injecties met antisense oligonucleotides (drisapersen)

werd gezien in het kader van een klinische studie naar de effecten en bijwerkingen van het systemisch skippen van exon 51 middels subcutane toediening van drisapersen. Op 2,5 jarige leeftijd werd de ziekte van Duchenne vastgesteld op basis van een de novo deletie van exon 45 tot en met 50 in het DMD-gen. Vanaf de leeftijd van 7 jaar en 5 maanden tot 8 jaar en 8 maanden werd hij wekelijks behandeld met 1 tot 2 subcutane injecties, die afwisselend gegeven werden ter plaatse van de dorsale zijde van de bovenarmen, ventrale zijde van de bovenbenen en de buik. Na toediening van de injecties waren de injectieplaatsen een beetje pijnlijk en enige tijd rood van kleur. Er was geen sprake van zwelling ter plaatse van de injecties. 6 maanden na staken van de behandeling werd bij poliklinische controle voor het eerst roodheid en sclerose met ontwikkeling van subcutane atrofie waargenomen, op de injectieplaatsen aan de armen, de benen en in mindere mate de buik. Volgens vader zou het verzonken gebied in de loop van de tijd in omvang zijn toegenomen, ook na het staken van de injecties. De plekken waren niet meer pijnlijk en leken niet te zijn geassocieerd met verminderde functie van de ledematen.

Dermatologisch onderzoek

Op de dorsale zijde van de bovenarmen, ventrale zijde van de bovenbenen, en in mindere mate ter plaatse van de linker- en rechteronderbuik werden scherp begrensde nummulaire tot handpalmgrote gehyperpigmenteerde, iets glanzende atrofische,

deels geïndureerde en deels verzonken plaques gezien (figuur 1 en 2). Er werden geen nagelafwijkingen en haargroeistoornissen gezien. Er waren geen andere afwijkingen aan de huid zichtbaar.

Diagnose

Ernstige lipoatrofie ter plaatse van de injectieplaatsen als gevolg van subcutane injecties met oligonucleotiden (drisapersen) voor de behandeling van de ziekte van Duchenne.

Beloop

Er was sprake van progressieve achteruitgang van de spierfunctie, waardoor patiënt op de leeftijd van 9 jaar en 8 maanden rolstoelgebonden raakte. Vanaf februari 2016 konden de subcutane toedieningen met drisapersen in studieverband worden hervat. Begin juni 2016 was patiënt gestopt met deze behandeling. De atrofische gebieden vertoonden geen tendens tot spontane verbetering.

BESPREKING

Lipoatrofie ten gevolge van subcutane injecties met oligonucleotiden is een vervelende en mogelijk irreversibele bijwerking. Dit is de eerste Nederlandse casus waarin lipoatrofie wordt beschreven als een injectieplaatsreactie ten gevolge van subcutane behandeling met drisapersen. Deze injectieplaatsreactie werd tevens gezien bij vijf andere jongens met de ziekte van Duchenne, die ook in het LUMC

in studieverband werden behandeld. Volgens de patiënten werden deze injectieplaatsreacties vaak voorafgegaan door een fase van roodheid, induratie en pijn.

In een review werd bij een meerderheid van de patiënten na behandeling met AON subcutaan injectieplaatsreacties gerapporteerd.⁸ Drie klinische studies rapporteerden specifiek erytheem, inflammatie, hematoomvorming, oedeem, warmte, verkleuring, induratie, irritatie, jeuk en pijn ter plaatse van eerdere injecties met drisapersen.^{5,7} Tevens werd er een toename van het aantal en de ernst van de injectieplaatsreacties aangetoond bij een hogere dosis van subcutane injecties met drisapersen.⁶ Tot op heden werden cutane bijwerkingen na subcutane injecties met drisapersen in de literatuur als niet ernstig beschreven.^{5,11} Deze bijwerkingen zouden ook niet hebben geleid tot het beëindigen van deelname aan klinische studies met drisapersen. In de literatuur is gedetailleerde informatie betreffende de aard, ernst en mate van de injectieplaatsreacties na subcutane injecties met AON en drisapersen nog beperkt. Daarentegen verscheen er in een briefing document van de Food and Drug Administration in 2015 wel gedetailleerde informatie over injectieplaatsreacties na behandeling middels drisapersen bij patiënten met de ziekte van Duchenne.⁴ Bij 78,6% van de 285 patiënten behandeld met drisapersen 6 mg/kg per dosering werd minstens één injectieplaatsreactie gemeld. De meestvoorkomende injectieplaatsreacties waren erytheem (52,1%), verkleuring (47,2%), induratie (29,6%), pijn (19,5%) en pruritus (16,9%). Bij 3,5% van de 285 patiënten behandeld met drisapersen werden er ernstige injectieplaatsreacties beschreven zoals atrofie, pijn, induratie, verkleuring en oedeem. Verworven lipoatrofie op de injectieplaats werd vastgesteld bij 1,5% van de patiënten behandeld met drisapersen. Deze bijwerking verdween gemiddeld na 311,0 dagen en bij 81,0% van de patiënten was de lipoatrofie aan het einde van de studie nog aanwezig. De injectieplaatsreacties bleven bovendien voorkomen ondanks toediening door medici en het roteren van de injectieplaatsen.⁴ Dit heeft ertoe geleid dat tijdens het herdoseringsprogramma van drisapersen ook de mogelijkheid is onderzocht het middel intraveneus toe te dienen.

Er zijn drie placebogecontroleerde en dubbelblind gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met drisapersen bij patiënten met DMD.^{9,12,13} Uit deze studies kwam naar voren dat de effectiviteit van drisapersen niet eenduidig kon worden aangetoond. Daarnaast was het veiligheidsprofiel van drisapersen niet bevredigend, vanwege bijwerkingen zoals trombocytopenie, hematurie en het risico op persisterende injectieplaatsreacties.⁴ Hierop werd eind mei 2016 door BioMarin besloten de aanvraag voor marktautorisatie stop te zetten.¹⁵

Injectieplaatsreacties worden niet alleen gerapporteerd na behandeling met drisapersen. Het lijken

veelvoorkomende bijwerkingen te zijn na subcutane injecties met AON. Deze bijwerkingen zijn beschreven bij alle negentien andere subcutaan toegediende oligonucleotiden, die ook worden toegepast voor onder andere chronische hepatitis C-infectie, ziekte van Crohn, psoriasis, diabetes mellitus type 2 en hypercholesterolemie. De injectieplaatsreacties, die hierbij zijn gemeld, variëren van 22,2% tot 100%. Bij een meerderheid van deze AON werd bij meer dan 70% van de patiënten injectieplaatsreacties beschreven. Over het algemeen werden deze injectieplaatsreacties beschreven als zijnde mild van aard.⁸ De precieze pathofysiologie over het ontstaan van de injectieplaatsreacties ten gevolge van subcutane injecties met AON is nog onbekend. Er bestaan verschillende hypothesen over het ontstaan van de lipoatrofie. Waarschijnlijk vormt de lipoatrofie het eindstadium van een consumptieve panniculitis. Bij de ontwikkeling van lokale inflammatie van het vetweefsel speelt mogelijk activatie van toll-like receptoren op adipocyten of immuuncellen door oligonucleotiden een rol. Ook zou er sprake kunnen zijn van een direct toxisch effect van oligonucleotiden of andere bestanddelen van de injectievloeistof op de adipocyten. De ernst van de cutane bijwerkingen hangt af van de dosis en de behandel frequentie, en vermoedelijk ook van de chemische modificaties, sequentie en lengte van de subcutaan toegediende oligonucleotiden.

Verder inzicht in het pathofysiologisch mechanisme van deze cutane bijwerkingen zou verkregen kunnen worden door histopathologisch onderzoek van huidbiopten afgenomen tijdens de ontwikkeling van de lipoatrofie.

LITERATUUR

1. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012;71:304-13.
2. Darras BT. Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *UpToDate* Jan 2016. Beschikbaar op: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-duchenne-and-becker-muscular-dystrophy>.
3. Aartsma-Rus A, Ommen GJ van. Antisense-mediated exon skipping: a versatile tool with therapeutic and research applications. *RNA* 2007;13:1609-24.
4. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting November 24, 2015. NDA 206031 Drisapersen. 2015.
5. Goemans NM, Tulinius M, Akker JT van den, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22.
6. Flanigan KM, Voit T, Rosales XQ, et al. Pharmacokinetics and safety of single doses of drisapersen in non-ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy: results of a double-blind randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2014;24:16-24.
7. Goemans N, Voit T, McDonald CM, et al. Drisapersen

- treatment for Duchenne muscular dystrophy: results of a 96-week follow-up of an open label extension study following two placebo-controlled trials. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). Philadelphia: 2014.*
8. Meer L van, Moerland M, Gallagher J, et al. Injection site reactions after subcutaneous oligonucleotide therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:340-51.
 9. Voit T, Topaloglu H, Straub V, et al. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Neurol* 2014;13:987-96.
 10. Goemans N, Tulinius M, Wilson R, Wardell C, Bedwell P, Campion G. G.P.113: Drisapersen (DRIS) treatment for Duchenne muscular dystrophy (DMD): results up to 188 weeks' follow-up of an open label extension study. *Neuromuscul Disord* 2014;24:829.
 11. Deutekom JC van, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *New Engl J Med* 2007;357:2677-86.
 12. DMD114044. A phase III, randomized, double blind, placebo-controlled clinical study to assess the efficacy and safety of GSK2402968 in subjects with Duchenne muscular dystrophy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01254019.*
 13. Mercuri E, Voit T, Goemans N, et al. Evaluation of efficacy and safety baseline parameters in patients with Duchenne muscular dystrophy from three placebo-controlled studies of drisapersen (DRIS). *Neuromusc disorders* 2014;24:829.
 14. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorization application for Kyndrisa (Drisapersen). London, 2016.

SAMENVATTING

Exon skippen is een nieuwe techniek, toegepast bij duchennespierdystrofie. Hierbij zijn antisense oligonucleotiden subcutaan toegediend om een getrunceerd, maar deels functioneel dystrofine eiwit te genereren. Injectieplaatsreacties zijn veelvoorkomende bijwerkingen na subcutane injecties met oligonucleotiden. Wij beschrijven hier een casus van een patiënt met de ziekte van Duchenne, die werd behandeld met antisense oligonucleotides. De plaatsen van de subcutane injecties met drisapersen waren aanvankelijk pijnlijk en erythematous, waarna later op dezelfde plaatsen hyperpigmentatie, sclerose en forse subcutane lipoatrofie ontstond zonder tendens tot spontane verbetering na staken van de behandeling. Bij vijf andere patiënten met de ziekte van Duchenne, die ook in studieverband werden behandeld met drisapersen, was er tevens sprake van matig tot ernstige lipoatrofie ter plaatse van de injectieplaatsen. De pathofysiologie en het beloop van deze injectieplaatsreacties is nog onvoldoende opgehelderd.

TREFWOORDEN

lipoatrofie – injectieplaatsreactie – oligonucleotiden – exon skippen – duchennespierdystrofie

SUMMARY

Exon skipping is a new technique, applied in Duchenne muscular dystrophy. Antisense oligonucleotides have been injected subcutaneously in order to generate a internally truncated, but partly functional dystrophin protein. Injection site reactions are very common adverse events after subcutaneous injections with oligonucleotides. Here we describe a patient with Duchenne muscular dystrophy, who received treatment with antisense oligonucleotides. The subcutaneous injection sites with drisapersen were initially painful and erythematous followed by hyperpigmentation, sclerosis and severe lipo-atrophy and showed no signs of recovery after cessation of treatment. Five other patients with Duchenne muscular dystrophy, who participated in clinical studies and received treatment with drisapersen, also developed moderate to severe lipo-atrophy at the injection sites. The pathophysiology and course of these injection site reactions remains unclear.

KEYWORDS

Lipo-atrophy – injection site reaction – oligonucleotides – exon skipping – Duchenne muscular dystrophy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

EHN heeft subsidies verkregen van Spieren voor Spieren, Duchenne Parent Project, ZonMW en de Association Française contre les Myopathies voor onderzoek naar Duchenne spierdystrofie. Hij heeft klinische trials verricht met BioMarin, GSK, Lilly en Santhera en is consultant geweest voor BioMarin en Summit. Alle vergoedingen zijn ontvangen door het LUMC. Er zijn geen persoonlijke financiële belangen.