

Hematopoëtische stamceltransplantatie als behandeling voor lysosomale stapelingsziekten

Hematopoietic cell transplantation as treatment for lysosomal storage diseases

dr. M. Aldenhoven¹, dr. C.E.M. Hollak² en dr. J.J. Boelens³

Samenvatting

Het fatale beloop van een selecte groep patiënten met een lysosomale stapelingsziekte kan positief worden beïnvloed door een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allogene HSCT). Recentelijk zijn aan de hand van verschillende internationale studies de transplantatierichtlijnen voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten aangepast. Dit heeft geleid tot een spectaculaire verbetering van zowel de veiligheid als de effectiviteit. Inmiddels is de kans op een succesvolle allogene HSCT bij patiënten met het syndroom van Hurler meer dan 95%, waar dit tot 10 jaar geleden slechts rond 50% lag. Dit succes is met name behaald door het gebruik van minder toxische, myeloablatieve conditioning op maat en een duidelijke hiërarchie ten aanzien van een geschikte stamceldonor. Zo wordt er bij deze ziektebeelden steeds meer gebruikgemaakt van stamcellen verkregen uit onverwant navelstrengbloed. Daarnaast blijkt dat patiënten zo jong mogelijk getransplanteerd moeten worden en dat het enzymtekort volledig moet worden gecorrigeerd voor de beste prognose op lange termijn. Het vroegtijdig opsporen van patiënten door middel van de hielprik, nog voordat onherstelbare schade is opgetreden, zou hierbij een belangrijke rol kunnen gaan spelen. Daarnaast zou in de toekomst genterapie, als minder toxische en meer effectieve behandeling, meer algemeen kunnen worden toegepast bij deze ziektebeelden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:225-32)

Summary

The fatal course of a selective group of patients with a lysosomal storage disease can be positively influenced by performing hematopoietic cell transplantation (HCT). Based on various international studies the transplantation guidelines for patients with lysosomal storage diseases have recently been adjusted. This has resulted in a spectacular improvement of the safety as well as efficacy. The chance of achieving a successful HCT in Hurler syndrome patients, which was around 50% until 10 years ago, is nowadays over 95%. This success is mainly achieved based on the use of less toxic, tailor-made myeloablative conditioning regimens and a clear hierarchy for the appropriate stem cell donor. As a result, stem cells derived from unrelated cord blood are being used more and more for these diseases. Furthermore, it appears that patients should be transplanted as young as possible and that the enzyme deficiency needs to be fully corrected for the best long-term prognosis. Early detection of patients by newborn screening, before irreversible damage has occurred, could play an important role in the near future. Also, the use of gene therapy, as a less toxic and more effective treatment, might be implemented for these diseases.

¹kinderarts in opleiding, afdeling Immunologie/Hematologie en Stamceltransplantatie, Universitair Medisch Centrum Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis, ²internist erfelijke stofwisselingsziekten, afdeling Endocrinologie en Metabolisme, Academisch Medisch Centrum, ³kinderarts-hemato-oncoloog/immunoloog, afdeling Immunologie/Hematologie en Stamceltransplantatie, Universitair Medisch Centrum Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.J. Boelens, kinderarts-hemato-oncoloog/immunoloog, afdeling Immunologie/Hematologie en Stamceltransplantatie, Universitair Medisch Centrum Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht, tel.: 088 755 40 03, e-mailadres: j.j.boelens@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hematopoëtische stamceltransplantatie, leukodystrofiën, lysosomale stapelingsziekten, mucopolysaccharidosen, syndroom van Hurler

Keywords: hematopoietic cell transplantation, Hurler syndrome, leukodystrophies, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses

Inleiding

De eerste allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allogene HSCT) bij een patiënt met een lysosomale stapelingsziekte werd 35 jaar geleden verricht bij een 1-jarige jongen met het syndroom van Hurler.¹ Bij deze patiënt werd een biochemische correctie gezien, evenals een spectaculaire verbetering van het ziektebeloop. Sinds deze eerste baanbrekende bevinding hebben wereldwijd inmiddels meer dan 2.000 patiënten met een lysosomale stapelingsziekte een allogene HSCT ondergaan (zie *Figuur 1*).² Ook in Nederland zijn inmiddels meer dan 60 transplantaties verricht bij kinderen met een lysosomale stapelingsziekte, waarvan het overgrote deel in de afgelopen 10 jaar in het UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de nieuwste ontwikkelingen en huidige stand van zaken omtrent allogene HSCT bij lysosomale stapelingsziekten. De nadruk ligt hierbij op het syndroom van Hurler, veruit de meest getransplanteerde erfelijke stofwisselingsziekte en vaak gezien als prototype.

Lysosomale stapelingsziekten: progressieve multisysteemziekten

Lysosomale stapelingsziekten vormen een groep heterogene erfelijke stofwisselingsziekten die worden veroorzaakt door een deficiëntie van een lysosomaal enzym of een verstoring van de lysosomale functie. Dit lysosomale defect resulteert in incomplete afbraak en vervolgens uitgebreide stapeling van macromoleculen (zoals eiwitten, polysacchariden en lipiden) in de lysosomen van diverse weefsels. De lysosomen nemen toe in grootte resulterend in cel-, weefsel- en orgaanfunctie en uiteindelijk een vaak fatale progressieve multisysteemziekte.³ De prevalentie van de totale groep lysosomale stapelingsziekten ligt rond 1 op 7.000 levend geboren.^{4,5} Gelet op deze aantallen is het niet onwaarschijnlijk dat vele zorgverleners gedurende hun carrière een patiënt met een lysosomale stapelingsziekte treffen.

Behandeling van ernstige lysosomale stapelingsziekten: allogene HSCT

Er zijn al enige tijd behandelmogelijkheden beschikbaar voor een aantal van deze vaak zeer ernstige ziektebeelden. Fratantoni et al. waren de eersten die de mogelijkheid van 'cross-correctie' aantoonde: de stapeling van een substraat in de cellen van een patiënt met een lysosomale stapelingsziekte bleek te kunnen worden voorkomen door de aanwezigheid van gezonde cellen die het ontbrekende enzym produceren.⁶ Hiermee ontstond

het idee voor het gebruik van allogene HSCT voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten. Na een geslaagde allogene HSCT (donorcelinnesteling en procedure overleefd) vormen de van de donor afkomstige hematopoëtische stamcellen een continue endogene bron van het ontbrekende enzym voor cross-correctie van het defecte metabolisme. Dit ontbrekende enzym bereikt door diffusie de verschillende perifere weefsels. De leukocyten (waaronder macrofagen) zijn bovendien in staat de bloed-hersenbarrière te passeren en kunnen zo ook het centrale zenuwstelsel (CZS) van enzym voorzien.⁷ Dit is een belangrijk verschil met de sinds ongeveer 10 jaar bestaande behandeling door middel van enzymvervangings therapie ('enzyme replacement therapy'; ERT), die wekelijks wordt gegeven. Bij deze behandeling wordt een gezuiverde vorm van het ontbrekende enzym frequent intraveneus bij de patiënt toegediend. Alhoewel de perifere weefsels door opname, meestal via de mannose-6-fosfaatreceptor, van enzym worden voorzien, kan de bloed-hersenbarrière niet worden gepasseerd, waardoor neurologische manifestaties niet kunnen worden bestreden.⁷ Andere behandelingen zijn gebaseerd op het gebruik van orale geneesmiddelen die aanmaak van stapeling remmen (substraatremmers) of een niet goed functionerend enzym stabiliseren (chaperone-behandeling). Deze geneesmiddelen zijn kleine moleculen die vaak wel (deels) de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Zo is voor de ziekte van Niemann Pick type C de substraatremmer miglustat beschikbaar om de neurologische manifestaties te behandelen.⁸ Ondanks deze ontwikkelingen is op dit moment voor lysosomale stapelingsziekten met betrokkenheid van het CZS allogene HSCT nog steeds de meest uitgevoerde behandeling. In *Tabel 1* op pagina 228-229 vindt u de actuele lijst van lysosomale stapelingsziekten waarvoor een allogene HSCT is geïndiceerd.

Het syndroom van Hurler als prototype

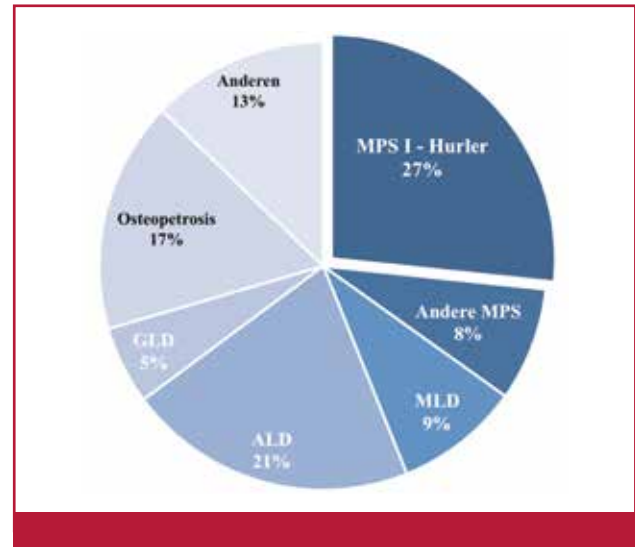
De meeste ervaring ten aanzien van allogene HSCT in lysosomale stapelingsziekten is opgedaan bij patiënten met het syndroom van Hurler (mucopolysaccharidosis type I-H).² Deze lysosomale stapelingsziekte wordt veroorzaakt door een deficiëntie van alfa-L-iduronidase (IDUA), een lysosomaal enzym betrokken bij de afbraak van dermatan- en heparansulfaat.⁹ Alhoewel patiënten met het syndroom van Hurler gezond ogen bij de geboorte, volgt zonder behandeling door middel van allogene HSCT ernstige progressieve schade aan velerlei orgaansystemen, waaronder het CZS. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door een progressieve psychomotore

retardatie, ernstige afwijkingen van het skelet, blindheid, doofheid en levensbedreigende cardiale en respiratoire complicaties. De levensverwachting is aanzienlijk beperkt; onbehandelde patiënten overlijden op een leeftijd van gemiddeld 8 jaar aan cardiorespiratoir falen bij ernstige cerebrale schade.¹⁰ Op dit moment kan deze fatale afloop alleen worden tegengegaan door een allogene HSCT.⁷ Het succes van allogene HSCT bij patiënten met het syndroom van Hurler werd echter altijd gelimiteerd door een hoge kans op falen van het transplantaat ('graft failure') en de aan allogene HSCT gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, waardoor de kans op overleving met een geslaagde transplantatie tot zo'n 10 jaar geleden slechts 50% bedroeg. Daarnaast wordt bij getransplanteerde patiënten frequent significante restziekte gezien, ondanks het slagen van de transplantatie.⁷ Samenwerking tussen diverse internationale transplantatiecentra met als doel de veiligheid en effectiviteit van allogene HSCT bij patiënten met een lysosomale stapelingsziekte te verhogen, hebben recentelijk geleid tot nieuwe inzichten en verbeterde resultaten.¹¹⁻¹⁵

Allogene HSCT voor hurlerpatiënten steeds succesvoller

Het laatste decennium zijn diverse grote internationale multicentrumstudies verricht naar allogene HSCT bij hurlerpatiënten, gecoördineerd vanuit het UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis.¹¹⁻¹³ Hierbij zijn belangrijke voorspellers gevonden voor een succesvolle procedure. Zo bleek het gebruik van een myeloablatieve conditionering met monitoring van de plasmaconcentratie busulfan voor dosisaanpassing ('therapeutische drug monitoring') voorspellend voor een significant hogere veiligheid en effectiviteit. Niet-myeloablatieve conditionering als ook ex-vivo-T-celdepletie was geassocieerd met een sterk verhoogde kans op afstoting wat weer geassocieerd was met lagere overlevingskansen.¹¹ Alhoewel geen verschil in overleving of kans op slagen werd gezien tussen de diverse stamcelbronnen - beenmerg, perifere bloed of navelstrengbloed - bleek het gebruik van onverwant navelstrengbloed geassocieerd met een hogere kans op het bereiken van volledig donorchimerisme en een volledig genormaliseerd lysosomaal enzymniveau na transplantatie. Een volledige correctie van het enzymniveau bleek in een recente studie van groot belang voor de uiteindelijke klinische prognose van patiënten met het syndroom van Hurler.¹⁵

Op basis van deze studies zijn de internationale richtlijnen voor allogene HSCT bij patiënten met het syndroom van Hurler en gerelateerde erfelijke stofwisselingsziekten



Figuur 1. Hematopoëtische stamceltransplantatie bij erfelijke stofwisselingsziekten. Onderverdeling van het totaal aantal HSCT (n=2.198) tussen de diverse erfelijke stofwisselingsziekten wereldwijd uitgevoerd tussen 1980 en 2014 en gerapporteerd aan het Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR).² Het syndroom van Hurler vormt hierbij de grootste groep patiënten, gevolgd door de leukodystrofiën (MLD, ALD en GLD). 'Andere MPS' zijn met name type II (Hunter, 2%), type III (Sanfillippo, 2%) en type VI (Maroteaux-Lamy, 2%). 'Anderen' omvatten met name I-'cell disease' (2%), mannosidose (2%), ziekte van Niemann-Pick (1%), ziekte van Wolman (1%) en de ziekte van Gaucher (1%). ALD=adrenoleukodystrofie, GLD=globoid-cel leukodystrofie (inclusief de ziekte van Krabbe), MPS=mucopolysaccharidose, MLD=metachromatische leukodystrofiën.

aangepast.^{16,17} Het gebruik van een gestandaardiseerde myeloablatieve conditionering bestaande uit busulfan/cyclofosamide of fludarabine/busulfan, inclusief therapeutische 'drug monitoring' van busulfan, wordt sterk geadviseerd. De donor van voorkeur betreft een HLA-identieke broer of zus (die geen drager is van de ziekte), volledig HLA-gematchte onverwante navelstrengbloedonor of HLA-identieke onverwante volwassen donor. Een niet volledig HLA-identieke onverwante navelstrengbloedonor wordt gezien als een geschikt alternatief indien een ideale donor niet beschikbaar is. Het resultaat na implementatie van deze nieuwe allogene HSCT-richtlijnen werd recentelijk onderzocht in een prospectieve studie.¹⁴ Een opvallend hoge 'overall survival' (totale overleving; 95%) en 'event-free survival' (gedefinieerd als 'in leven met een geslaagde eerste transplantatie'; 90%) werden bereikt met slechts geringe transplantatiegerelateerde toxiciteit: 14% graad 2-4 acute 'graft-versus-host

Tabel 1. Indicaties voor allogene HSCT bij erfelijke stofwisselingsziekten (aangepast van Boelens et al., 2014).²⁴

De stofwisselingsziekten waarvoor een HSCT niet is geïndiceerd zijn niet weergegeven. Voor alle indicaties geldt dat individuele afwegingen moeten worden genomen afhankelijk van ernst van het ziektebeeld, comorbiditeit, enzovoort.

Ja=HSCT is standaardbehandeling, Optie=HSCT is effectief, maar andere therapie is eerste keus of er is te weinig bewijs voor effectiviteit, Onderzoek=theoretisch goede kandidaatziekte, maar nog geen bewijs, Onbekend=geen resultaten gepubliceerd over de werkzaamheid van HSCT, Nee=was ooit een mogelijkheid, maar wordt in verband met andere therapie niet gedaan.

Ziektebeeld	HSCT-indicatie	Presentatie	Opmerking
Mucopolysaccharidosen			
MPS I – Hurler	Ja	Vergroving gelaat, luchtwegobstructies, kyfose, stijfheid/contracturen (mildere fenotypen), ontwikkelingsachterstand (Hurler)	Eventueel in combinatie met ERT
MPS I – Hurler/Scheie	Optie		ERT eerste keus
MPS I – Scheie	Nee		ERT eerste keus
MPS IIA – Hunter, ernstige vorm	Onderzoek	Ontwikkelingsachterstand (ernstige vorm), organomegalie, vergroving gelaat	
MPS IIB – Hunter, milde vorm	Nee		ERT eerste keus
MPS III – type A, B, C, D	Onderzoek	Cognitieve ontwikkelingsachterstand op voorgrond	ERT en gentherapie in ontwikkeling
MPS VI – Maroteaux-Lamy	Optie	Als MPS I - Hurler	ERT eerste keus
MPS VII – Sly	Optie	Als MPS I - Hurler	ERT in ontwikkeling
Leukodystrofïën			
X-ALD, cerebraal subtype	Ja	Binnen bekende families: 2-3/jaar MRI-scan	Alleen presymptomatisch
MLD, infantiel subtype	Nee	Perifeer	Presymptomatisch: gentherapie
MLD, juveniel subtype	Ja	Verlies motorfuncties	Alleen presymptomatisch/gentherapie optie
MLD, 'late onset' subtype	Ja	Leer- en gedragsproblemen/psychiatrie	Presymptomatisch/minimaal symptomatisch
GLD, vroeg-infantiel subtype	Ja	Geïrriteerd, stijfheid, voedingsproblemen	
GLD, laat-infantiel subtype	Optie	Milde retardatie, langzaam progressief	Presymptomatisch/minimaal symptomatisch

Tabel 1. Vervolg indicaties voor allogene HSCT bij erfelijke stofwisselingsziekten (aangepast van Boelens et al., 2014).²⁴

Ziektebeeld	HSCT-indicatie	Presentatie	Opmerking
Overige erfelijke stofwisselingsziekten			
Alfa-mannosidose	Optie	Als MPS I - Hurler	
Fucosidose	Optie	Als MPS I - Hurler	
Aspartyglucosaminurie	Optie	Als MPS I - Hurler	
Ceramidase (Farber)	Optie	Milde retardatie, voedingsproblemen, artritis, hepatomegalie	
Tay-Sachs	Onbekend	Als MLD	
Sandhoff	Onbekend	Als MLD	
Gaucher, type 1	Nee	Botpijn, cytopenieën, organomegalie	ERT/SRT eerste keus
Gaucher, type 2	Nee		
Gaucher, type 3	Optie		ERT eerste keus
Niemann-Pick, type B	Onbekend	Organomegalie, pulmonale problematiek, pijn, trombopenie	ERT in ontwikkeling
Niemann-Pick, type A	Onbekend		
Niemann-Pick, type C	Optie		SRT eerste keus
Mucopolipidose I	Onbekend	Als MPS I - Hurler	
Multipele sulfatasedeficiëntie	Onderzoek	Als MLD	
MNGIE	Optie	Anorexie, perifere neuropathie, myopathie	Alleen bij milde symptomen
Wolman	Optie	Organomegalie, diarree, ademhalingsproblemen	ERT in ontwikkeling

ERT=enzyme replacement therapy, GLD=globoid-cel leukodystrofie, HSCT=hematopoëtische stamceltransplantatie, MLD=metachromatische leukodystrofie, MNGIE=mitochondrial neurogastrintestinal encephalomyopathy, MPS=mucopolysaccharidose, SRT=substraatreductietherapie, X-ALD=X-gebonden adrenoleukodystrofie.

disease' (GvHD) en 14% chronische GvHD (waarvan slechts 1,9% ernstige; 'extensive'), cumulatieve incidentie van virusreactivaties was: 8% cytomegalievirus, 14% adenovirus, 8% epstein-barrvirus. Een lagere leeftijd ten tijde van de allogene HSCT was geassocieerd met een verminderde kans op het ontwikkelen van acute en chronische GvHD. Ook voor alle andere lysosomale stapelingsziekten en adrenoleukodystrofie (behorend tot de peroxisomale ziekten) wordt nu bovengenoemde allogene HSCT-richtlijn gehanteerd.^{16,17}

Deze spectaculair verbeterde veiligheid en effectiviteit in combinatie met de toegenomen kans op een geschikte donor maakt uitbreiding van allogene HSCT naar patiënten met een milder fenotype mogelijk. Als voorbeeld kan hierbij worden gedacht aan patiënten met het syndroom van Hurler-Scheie, een mildere variant binnen het spectrum mucopolysaccharidose type I, hoewel nog steeds aanzienlijk invaliderend. Op dit moment worden deze patiënten nog behandeld met ERT, wat inhoudt dat bij deze patiënten levenslang wekelijks intraveneuze enzymtoediening nodig is. Al eerder is echter aangetoond dat allogene HSCT leidt tot een betere metabole correctie in vergelijking met ERT.¹⁸ Een vroeg uitgevoerde allogene HSCT zou daarom ook voor patiënten met Hurler-Scheie van groot belang kunnen zijn, met name voor de lastig te corrigeren manifestaties. Daarnaast blijken patiënten die worden behandeld met ERT zeer frequent antilichamen tegen het enzym te ontwikkelen.¹⁹

Leeftijd bij transplantatie en gecorrigeerd enzymniveau: belangrijke voorspellers voor de langetermijnprognose

Alhoewel allogene HSCT vroegtijdige sterfte door het syndroom van Hurler voorkomt, wordt bij vrijwel alle patiënten restziekte gezien ondanks de behandeling.⁷ Hierdoor zijn medische interventies nog steeds frequent noodzakelijk, waaronder chirurgisch ingrijpen voor orthopedische complicaties zoals thoraco-lumbale kyfose, heupdysplasie en carpaletunnelsyndroom. In een recente internationale studie naar de langetermijnuitkomst van patiënten met het syndroom van Hurler met inclusie van meer dan 70% van de wereldwijd getransplanteerde patiënten ten minste 3 jaar na allogene HSCT, werd in een subgroep een opvallend beter beloop geobserveerd.¹⁵ Zowel een lagere leeftijd ten tijde van de allogene HSCT, als een normaal IDUA-enzymniveau verkregen na de transplantatie waren zeer belangrijke voorspellers voor een betere langetermijnprognose. Deze 2 voorspellers hadden significante invloed op diverse orgaansystemen die zijn aangedaan bij het syndroom van Hurler, inclusief

de cognitieve ontwikkeling, groei en orthopedische, cardiale en respiratoire uitkomst.

Ook voor patiënten met een bepaald type leukodystrofie (metachromatische leukodystrofie, adrenoleukodystrofie en globoïd-cel-leukodystrofie) lijkt hetzelfde te gelden; patiënten presymptomatisch ten tijde van de allogene HSCT hebben de grootste kans op een goede uitkomst na allogene HSCT.^{20,21} Deze leukodystrofiën vormen na de mucopolysaccharidosen de grootste groep van getransplanteerde stofwisselingsziekten.² Op dit moment vindt een internationale studie plaats naar deze groep aandoeningen met als doel ook voor de leukodystrofiën de uitkomst na allogene HSCT te verbeteren.

Follow-up na allogene HSCT

Om de diverse manifestaties die ondanks transplantatie kunnen optreden tijdig te herkennen, zodat vroege interventie mogelijk is, is een systematische follow-up vereist. Idealiter worden alle patiënten voorafgaand aan de allogene HSCT evenals jaarlijks na allogene HSCT geëvalueerd door een multidisciplinair team dat is gespecialiseerd in deze zeldzame ziektebeelden evenals de complexe behandeling. Een voorbeeld van multidisciplinaire follow-up bij deze patiënten vindt plaats in het Sylvania Toth Centrum, onderdeel van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht, in samenwerking met de lysosomale centra van het AMC en het Erasmus MC. In het Sylvania Toth Centrum worden alle kinderen met een erfelijke stofwisselingsziekte gezien die in aanmerking komen voor een allogene HSCT, evenals gedurende de jarenlange follow-up na een allogene HSCT. Diverse medische en paramedische specialisten zijn hierbij betrokken met inmiddels grote expertise voor deze speciale groep kinderen. Aanvullende deskundigheid op het gebied van leukodystrofiën wordt daarnaast verkregen vanuit het VU medisch centrum.

Door de mogelijkheid van allogene HSCT en andere therapieën zullen steeds meer patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte de volwassen leeftijd bereiken. Bovendien presenteren sommige stofwisselingsziekten zich pas op volwassen leeftijd. Hierdoor is er behoefte ontstaan aan specialisten voor volwassen patiënten met een stofwisselingsziekte. Patiënten die op volwassen leeftijd een allogene HSCT hebben ondergaan of na de allogene HSCT de volwassen leeftijd bereiken, worden op dit moment opgevolgd bij het AMC in Amsterdam.

Toekomstperspectieven

Het is voor patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte van essentieel belang de allogene HSCT op een

zo laag mogelijke leeftijd uit te voeren; voordat irreversibele schade is opgetreden. Dit zal bij deze patiënten niet alleen de kans op overleving en slagen van de transplantatie verbeteren, maar resulteert ook in een significant betere langetermijnprognose, inclusief een maximale kans op behoud van cognitief functioneren.^{14,15} Neonatale screening door middel van de hielprik kan in de toekomst een sleutelrol gaan spelen in de vroege herkenning van bijvoorbeeld patiënten met het syndroom van Hurler, maar ook voor andere erfelijke stofwisselingsziekten waar het beloop wordt beïnvloed door een allogene HSCT. De Gezondheidsraad heeft recentelijk een positief advies uitgebracht om de ziekte van Hurler op te nemen in de hielprikscreening. Ontdekte patiënten met een evident hurler-genotype (bestaande uit 2 nonsense mutaties) zouden hierbij zonder verdere vertraging rond de leeftijd van ongeveer 3 maanden moeten worden getransplanteerd. Patiënten met een genotype bij wie het lastig is het fenotype te voorspellen, zouden nauwlettend moeten worden opgevolgd en direct worden getransplanteerd zodra zich kenmerken voordoen die een ernstig fenotype waarschijnlijk maken. Voor een zo gunstig mogelijke prognose moet daarnaast volledige correctie van het enzymniveau worden bereikt.¹⁵ Om heterozygote enzymniveaus bij de getransplanteerde patiënt te voorkomen, dienen alleen donoren die geen drager van de ziekte zijn te worden gebruikt. Daarnaast moet volledig donorchimerisme worden nagestreefd. Aangezien een onverwante navelstrengbloeddonor direct beschikbaar is, met een maximale kans op overleving, het slagen van de transplantatie én een normaal IDUA-enzymniveau na transplantatie, is deze stamcelbron uitermate geschikt, zelfs als deze donor niet volledig HLA-identiek is. In het Wilhelmina Kinderziekenhuis (UMC Utrecht) wordt bij patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte dan ook alleen nog maar gebruikgemaakt van onverwant navelstrengbloed. Aangezien een allogene HSCT resulteert in verbetering van symptomen bij patiënten met lysosomale stapelingsziekten, is ook een gunstig effect te verwachten van reïfusie van genetisch gerepareerde autologe stamcellen. Hierbij is een vergelijkbare conditionering nodig zoals die wordt gegeven bij een allogene HSCT. Een belangrijk voordeel van deze gentherapie ten opzichte van een allogene HSCT is de universele beschikbaarheid van eigen beenmerg. Daarnaast vinden diverse complicaties, waaronder transplantatieziekte en afstoting, niet plaats. Of het gebruik van gentherapie, met als gevolg een supra-normaal enzymniveau, de klinische prognose van patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte kan

verbeteren ten opzichte van een allogene HSCT, blijft een belangrijke vraag. Recentelijk is aanzienlijke vooruitgang geboekt ten aanzien van gentherapie bij metachromatische leukodystrofie. Autologe hematopoëtische stamcellen werden met behulp van een lentivirale vector getransduceerd met het gen coderend voor arylsulfatase A (het ontbrekende enzym bij metachromatische leukodystrofie) dusdanig dat een overexpressie van dit enzym werd bereikt. Bij 3 presymptomatische kinderen met de laat-infantiele vorm van metachromatische leukodystrofie werd gedurende 18-24 maanden follow-up geen progressie van ziekte waargenomen.²² Inmiddels wordt ook voor een aantal andere stapelingsziekten, waaronder adrenoleukodystrofie, gentherapie ontwikkeld en hebben ook enkele farmaceutische bedrijven zich begeven op het gebied van gentherapie voor erfelijke stofwisselingsziekten.²³

Conclusie

Het is al langer bekend dat het fatale beloop van een selecte groep patiënten met een lysosomale stapelingsziekte kan worden tegengegaan door een allogene HSCT. Hoge aan transplantatie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, het niet kunnen vinden van een geschikte stamcel donor, evenals het frequent falen van de procedure waren echter altijd belangrijke limiterende factoren. Recentelijk zijn aan de hand van diverse internationale studies de transplantatierichtlijnen voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten aangepast. Dit heeft geleid tot een spectaculaire verbetering van zowel de veiligheid als de effectiviteit. Inmiddels is de kans op een succesvolle allogene HSCT bij patiënten met het syndroom van Hurler meer dan 95%, waar dit tot 10 jaar geleden slechts rond 50% lag. Dit succes is met name behaald door het gebruik van minder toxische, myeloablatieve conditionering op maat en een duidelijke hiërarchie ten aanzien van een geschikte stamcel donor. Zo worden er bij deze ziektebeelden met name stamcellen verkregen uit onverwant navelstrengbloed gebruikt. Daarnaast is gebleken dat patiënten zo jong mogelijk moeten worden getransplanteerd en dat het enzymtekort volledig moet worden gecorrigeerd voor de beste prognose op lange termijn. Het vroegtijdig opsporen van patiënten door middel van de hielprik, nog voordat onherstelbare schade is opgetreden, zou hierbij een belangrijke rol kunnen gaan spelen. Daarnaast zou in de toekomst een autologe gen-getransduceerde HSCT, als minder toxische en meer effectieve behandeling, meer algemeen kunnen worden toegepast bij deze ziektebeelden.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Lysosomale stapelingsziekten vormen een groep ziektebeelden gekenmerkt door ernstige progressieve schade aan diverse orgaansystemen met vaak een fatale afloop.**
- 2. Een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de enige behandelmogelijkheid voor een geselecteerde groep lysosomale stapelingsziekten met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.**
- 3. Recente internationale studies hebben geleid tot nieuwe richtlijnen met een spectaculaire verbetering van de veiligheid en effectiviteit van allogene HSCT bij patiënten met een lysosomale stapelingsziekte.**
- 4. Vroeg transplanteren en het volledig corrigeren van het enzymtekort leiden tot de beste langetermijnprognose. Tijdige diagnose en onmiddellijke verwijzing voor behandeling zijn daarom essentieel.**
- 5. Onverwant navelstrengbloed is direct beschikbaar en geassocieerd met een hoge veiligheid en effectiviteit en heeft daarom de voorkeur als stamcelbron bij lysosomale stapelingsziekten.**
- 6. Vroege herkenning door middel van de hielprik en supra-normale enzymniveaus door middel van genterapie zouden in de toekomst kunnen bijdragen aan een verbetering van de prognose.**

Referenties

1. Hobbs JR, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981;2:709-12.
2. CIBMTR Working Committee for primary immune deficiencies, inborn errors of metabolism and other non-malignant marrow disorders. 2015. Te raadplegen via www.cibmtr.org.
3. Aldenhoven M, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1659-65.
4. Meikle PJ, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
5. Poorthuis BJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
6. Fratantoni JC, et al. The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:360-6.
7. Aldenhoven M, et al. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:485-98.
8. Hollak CE, et al. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inher Metab Dis* 2014;37:587-98.
9. Neufeld EF, et al. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001, pag 3421-52.
10. Moore D, et al. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:24.
11. Boelens JJ, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-33.
12. Boelens JJ, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:618-25.
13. Boelens JJ, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121:3981-7.
14. Aldenhoven M, et al. Hematopoietic cell transplantation for MPS patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1106-9.
15. Aldenhoven M, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multi-center study. *Blood* 2015;125:2164-72.
16. Boelens JJ, et al. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, eds. *Haematopoietic stem cell transplantation - The EBMT handbook*. Genua: Forum Service Editore, 2008, pag 544-53.
17. Boelens JJ, et al. HSCT in inborn errors of metabolism and osteopetrosis. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, eds. *Haematopoietic stem cell transplantation - The EBMT handbook*. Genua: Forum Service Editore, 2012, pag 558-71.
18. Wynn RF, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr* 2009;154:609-11.
19. Saif MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation improves the high incidence of neutralizing allo-antibodies observed in Hurler's syndrome after pharmacological enzyme replacement therapy. *Haematologica* 2012;97:1320-8.
20. Miller WP, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971-8.
21. Martin HR, et al. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:616-24.
22. Biffi A, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013;341:1233158.
23. Cartier N, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009;326:818-23.
24. Boelens JJ, et al. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Br J Haematol* 2014;167:293-303.

Ontvangen 10 maart 2015, geaccepteerd 2 juni 2015.