

De route naar het eerste geregistreerde geneesmiddel voor vitiligo

Het Amsterdam UMC werkt mee aan een internationale studie naar **JAK-remmers**. Dit zijn medicijnen die behoren tot een nieuwe klasse van geneesmiddelen. Bestudeerd wordt of smeren met dit middel, een zalf, kan leiden tot repigmentatie.

Vitiligo kan op verschillende manieren worden behandeld. Hoe dit gebeurt hangt onder andere af van de locatie, de uitgebreidheid en de activiteit van de witte plekken, van de leeftijd van de persoon in kwestie en van diens persoonlijke voorkeuren.

Smeren met een crème of zalf is tot nog toe één van de meest gekozen behandelingen. Op plekken die wit worden (depigmenteren) kan zo worden geprobeerd de situatie te stabiliseren, zodat er geen extra witte plekken bij komen. Een andere reden om te smeren is om de aanmaak van pigment te stimuleren (repigmenteren).

De producten waar artsen nu op terugvallen (zie kader 'Welk middel

voorschrijven'), zijn getest op huidaan- doeningen die lijken op vitiligo, zoals atopisch eczeem of psoriasis. Terwijl bij psoriasis en eczeem de ontsteking duidelijk te zien is (roodheid, zwelling, korstvorming), is bij vitiligo sprake van een niet zichtbare, sluimerende ontste- king. Maar wie onder een microscoop kijkt, zal zien dat de ontsteking er wel degelijk is: er gaan pigmentcellen stuk. Veel geneesmiddelen kunnen de ontste- kingsreacties stabiliseren die zorgen voor witte vlekken. Hormoonzalven bijvoor- beeld zijn zeer effectief, maar hebben als nadeel dat ze de groei van cellen kunnen

remmen en de huid dunner maken. Kortdurend gebruik ervan is prima, lang- durig gebruik wordt afgeraden. Vanwege deze verhoogde kans op bijwerkingen schrijven artsen bij behandeling van het gezicht of van andere gevoelige lichaamsdelen liever veiligere middelen als Protopic voor.

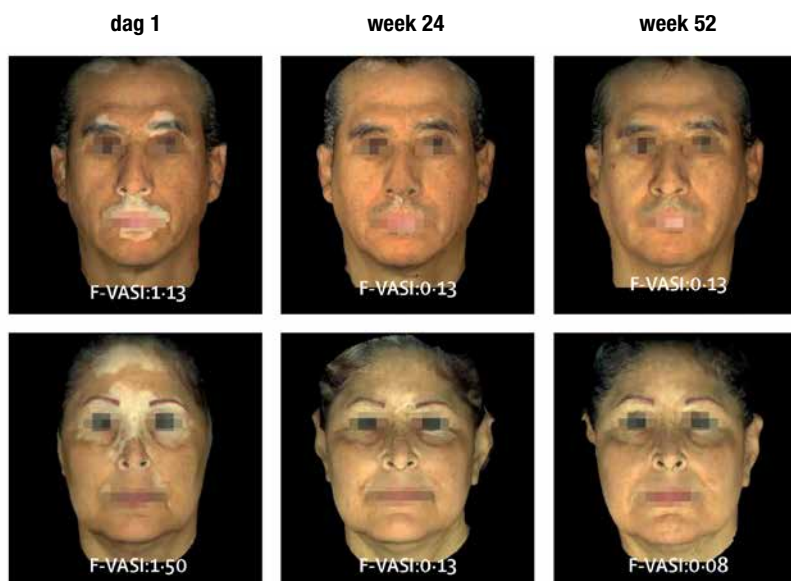
Nieuw geneesmiddel

Ontstekingsreacties van en in ons lichaam zijn noodzakelijk: ze kunnen we virussen, bacteriën of kanker afweren. Maar bij een auto-immuunziekte – zoals vitiligo – is sprake van een te sterke →

Momentopname uit een eerdere fase van de internationale JAK-studie.

Duidelijk zichtbaar is de repigmentatie in het gezicht van de proefpersonen.

Bron: wetenschappelijk magazine The Lancet.



JAK-remmers geven minder bijwerkingen dan hormoonzalven

Welk middel voorschrijven?

Wetenschappers weten nog niet welk middel het beste werkt bij het behandelen van vitiligo. Hiervoor zouden vergelijkende studies nodig zijn. Voor de behandeling van huidziekten als atopisch eczeem en psoriasis staan hormoonzalven en een middel als Protopic officieel geregistreerd als geneesmiddel. Ze worden ook ingezet bij het behandelen van vitiligo, maar in dit geval níét als geregistreerd geneesmiddel, dit noemen we *off label*. Wat de aandoeningen gemeen hebben, is de chronische ontsteking van de huid. Deze medicijnen dienen om dit te remmen.

De komst van JAK-remmers kan hierin verandering brengen, zo is de hoop. De verwachting is dat ze over twee jaar in de Verenigde Staten worden geregistreerd en wellicht over drie tot vier jaar in Europa verkrijgbaar zijn. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of JAK-remmers nog beter kunnen werken in combinatie met UV-lichttherapie.

Er bestaan vier families JAK-eiwitten: JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2. Afhankelijk van de soort aandoening (dat kan bijvoorbeeld vitiligo zijn, maar ook reuma of kanker) richten wetenschappers en artsen zich op een of meerdere van die eiwitten. Wat betreft vitiligo: momenteel wordt de werkzaamheid onderzocht van een geneesmiddel dat JAK-1 en JAK-2-eiwitten kan remmen.

Na 28 weken horen de deelnemers of zij met een echt of nepmiddel smeerden

afweerreactie, die zich bovendien richt tegen het eigen lichaam. In dit geval ontstaat er juist een ontsteking die de pigmentcellen stukmaakt.

Zoekend naar een nieuw geneesmiddel zijn artsen en wetenschappers hoopvol gestemd over de ontwikkeling van zogeheten JAK-remmers. Dit is een nieuwe klasse van geneesmiddelen. Wereldwijd bestuderen zij sinds een paar jaar hoe dit middel de ziekteactiviteit van auto-immuunaandoeningen kan afremmen. Bij de behandeling van bijvoorbeeld mensen met kanker en reumatoïde artritis worden JAK-remmers al ingezet.

Het nieuwe middel is in staat JAK-eiwitten inactief te maken en heeft ten opzichte van hormoonzalven als groot voordeel dat ze niet alle soorten ontstekingen remmen. Voordeel is verder dat JAK-remmers heel specifiek werken, op een heel klein gedeelte van het immuunsysteem: hierdoor is dit middel niet zo immuun-onderdrukkend als bijvoorbeeld prednison. Wat JAK-remmers verder interessant maakt: het gaat om zeer kleine moleculen die vrij makkelijk door de intacte huid kunnen dringen – te grote moleculen lukt dit niet.

Zeshonderd deelnemers

Wat betreft vitiligo wordt momenteel onderzocht of smeren met de JAK-remmer *ruxolitinib* op witte plekken weer kan leiden tot repigmentatie. Het gaat om een internationale, gerandomiseerde studie waaraan zeshonderd mensen deelnemen. Vierhonderd proefpersonen hebben het werkelijke medicijn ontvangen, de andere tweehonderd kregen een zalf zonder medicijn erin (placebo). Ook het Amsterdam UMC neemt – met negen mensen –

deel aan deze studie (zie kader). Uitgangspunt: de proefpersonen smeren 24 weken lang twee keer per dag een zalf op de vitiligo-plekken. Geen van de deelnemers of artsen weet wie het echte middel of het nepmiddel krijgt. De resultaten van de behandeling worden pas na ongeveer 28 weken bekendgemaakt. In die periode vullen de proefpersonen maandelijks de vragenlijsten in over hun ervaren kwaliteit van leven. Ook geven ze aan hoe tevreden ze zijn over de behandeling, over het gebruik en het effect van de zalf en over mogelijke bijwerkingen. In het eerder afgegeven bloed wordt niet alleen gezocht naar signalen die kunnen duiden op bijwerkingen, maar ook wordt gekeken of er aanwijzingen zijn dat de vitiligo-ontsteking verminderd. In de 24^e en 52^e week van de studie worden ook foto's gemaakt van de witte plekken, zodat de ontwikkeling ervan kan worden gevolgd. Het percentage deelnemers dat meer dan 75 (goed resultaat) tot 90 procent (uitstekend resultaat) repigmentatie in het gelaat bereikt, is de belangrijkste behandeluitkomst van het onderzoek. Een ander belangrijke uitkomst is het aantal deelnemers dat 50 tot 75 procent repigmentatie bereikt op de rest van het lichaam (zie ook kader: gezicht versus rest van het lichaam).

Uiteindelijk duurt het onderzoek één jaar en kan, als de deelnemer wil, met nog een jaar worden verlengd. Iedere proefpersoon wordt goed en nauwkeurig gevolgd. Sowieso ontvangt iedere ontvanger van het nepmiddel na de eerste fase van de studie alsnog de crème met de werkzame stof, voor de resterende 28 weken.



Nicoline Post



Kris: “Ik vermoed dat ik met de werkende zalf smeer”

In ons land neemt het expertisecentrum SNIP (Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen) in het Amsterdam UMC deel aan het onderzoek naar de werking van JAK-remmers. Negen proefpersonen met vitiligo zijn hier sinds september 2020 bij betrokken, ze zijn tussen de 12 en 26 jaar.

Arts-onderzoeker Nicoline Post ziet hen bijna maandelijks en constateert na een half jaar dat sommige deelnemers op bepaalde plekken al repigmenteren. “Dit is een bemoedigende ontwikkeling. Alle deelnemers geven aan dat de studiezalf prettig smeert en minder vet aanvoelt dan andere beschikbare zalven.”

Proefpersoon

Kris Hollenberg (18) uit Akersloot is één van de proefpersonen. Ze zei direct ‘ja’ toen Post een half jaar geleden vroeg of ze mee wilde doen aan het onderzoek. Mocht straks blijken dat de onderzochte JAK-remmer werkelijk werkt, dan helpt ze niet alleen zichzelf, maar vooral ook andere mensen met vitiligo. Ze vindt het fijn dat er straks mogelijk een nieuw middel beschikbaar is naast de huidige zalven. “Mijn eerste witte plek was een cirkel om een moedervlek. Ik was toen twaalf jaar”, vertelt Kris over de ontwikkeling van haar eigen witte plekken. “Daarna breidde mijn vitiligo

in snel tempo uit. Gelukkig heb ik hier nooit problemen mee gehad. Destijds probeerde ik wel verschillende behandelingen uit, zoals Protopic en thuisbelichting. Dit was tijdrovend en toen bleek dat het weinig hielp, ben ik er mee gestopt en accepteerde mijn vitiligo. Inmiddels bevinden de plekken zich op mijn ellebogen, knieën, knieholten, rug, borst en nek. De vitiligo is stabiel.”

Twee keer per dag

Bij de start van het onderzoek werd bloed afgenomen, er werden foto's gemaakt en Kris vulde vragenlijsten in. Dit werd in een latere fase van de studie herhaald. Sinds september smeert ze het middel op haar lichaam, twee keer per dag: “Er is niet verteld of ik de werkende zalf heb ontvangen of een nepmiddel. Zelf vermoed ik dat ik de echte zalf heb: op sommige plekken zie ik eilandjes van pigment terugkeren.”

Kris ervaart de zalf als minder vettig dan Protopic. Evenmin vindt ze de deelname aan de studie belastend. “In een dagboekje houd ik bij op welke plekken ik smeer en op welk tijdstip. Dat zijn bij mij de ellebogen en knieën. De grotere plekken op mijn lichaam, onder mijn kleding, smeert ik slechts af en toe in omdat het veel tijd in beslag neemt.” Deze plekken worden daarom ook niet meegenomen bij de eindbeoordeling of de zalf werkt.

Gezicht versus rest van het lichaam

In vitiligo-studies wordt het gezicht vaak apart beoordeeld ten opzichte van de rest van het lichaam. Dat komt omdat de repigmentatie daar meestal beter is. Keert in het gezicht soms zelfs meer dan 75 procent van het pigment terug, op de rest op het lichaam wordt doorgaans maximaal 50 procent bereikt. Waarschijnlijk dragen verschillende factoren bij aan dit verbeterde

herstel. Denk bijvoorbeeld aan de dikte van de huid, de aanwezigheid van haarwortels (follikels), de hoeveelheid pigmentcellen en stamcellen. Daarnaast wordt het gezicht meer blootgesteld aan zonlicht. Uitzondering zijn de witte plekken op voeten en vingers: die reageren standaard slecht op behandelingen. Deze uitkomst wordt ook verwacht bij de behandeling met JAK-remmers.