



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Enzyme replacement therapy in Fabry disease, towards individualized treatment

Arends, M.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Arends, M. (2017). *Enzyme replacement therapy in Fabry disease, towards individualized treatment*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

APPENDIX

Nederlandse samenvatting

Ondanks meer dan 15 jaar ervaring met enzymtherapie bij de ziekte van Fabry is het nog steeds onduidelijk welke patiënten het meest baat hebben bij deze therapie. Dit komt voornamelijk door een gebrek aan kwalitatief goede studies met klinisch relevante eindpunten en een voldoende lange follow-up. Daarnaast zijn er grote verschillen in ziekte-ernst tussen mannen en vrouwen en tussen patiënten met een klassiek en niet-klassiek fenotype. In de tot nu toe gepubliceerde artikelen zijn deze fenotypische verschillen vaak buiten beschouwing gelaten of onvoldoende duidelijk gedefinieerd waardoor geen goede conclusies getrokken kunnen worden. Met de studies die in dit proefschrift zijn opgenomen proberen we antwoord te geven op de vraag bij welke subgroepen van patiënten een groot en bij welke een minder groot effect van enzymtherapie te verwachten is, om zo het doelmatig gebruik van enzymtherapie te ondersteunen. Hiertoe hebben we het ziektebeloop van zowel behandelde als onbehandelde patiënten bestudeerd. Het grootste deel van de studies zijn het resultaat van een samenwerking tussen drie expertisecentra: het Academisch Medisch Centrum, Nederland; het Royal Free London NHS Foundation Trust, Verenigd Koninkrijk; en University Clinic Würzburg, Duitsland. Data van alle Fabry patiënten uit deze centra zijn samengevoegd in één database en gebruikt in hoofdstuk 3 tot en met 7. Deze samenwerking is mogelijk gemaakt door een subsidie (projectnummer: 836011009) van ZonMw in het kader van het programma 'Goed Gebruik Geneesmiddelen', een programma geïnitieerd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om onderzoek naar het doelmatig gebruik van geneesmiddelen te stimuleren.

Hoofdstuk 2 bestaat uit een systematisch literatuuronderzoek naar de kwaliteit van leven bij de ziekte van Fabry. De meeste studies maakten gebruik van de 36 item Short Form Health Survey (SF36) of de Euroqol five dimensions questionnaire (EQ5D) om de kwaliteit van leven te meten, en daarnaast werd vaak de Brief Pain Inventory (BPI) gebruikt om de ernst en impact van pijn te bepalen. Zowel mannen als vrouwen hadden een lagere kwaliteit van leven in vergelijking met de algemene populatie. De kwaliteit van leven was vergelijkbaar met die van patiënten met reumatoïde artritis en multiple sclerose. Leeftijd, ernst van de ziekte, en in het bijzonder nierschade door de ziekte van Fabry waren bepalend voor de kwaliteit van leven. Er kon geen duidelijk effect van enzymtherapie op de kwaliteit van leven worden aangetoond. Een belangrijke beperking van veel van de geïnccludeerde studies was dat mannen en vrouwen met klassieke en niet-klassieke ziekte vaak als één groep zijn geanalyseerd wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. In **hoofdstuk 3** hebben we daarom de kwaliteit van leven in verschillende groepen patiënten met de ziekte van Fabry geanalyseerd met behulp van de eerder genoemde database. Van de patiënten uit Nederland en het Verenigd Koninkrijk waren over een lange periode EQ-5D data verzameld. Mannen met een klassiek fenotype hadden een slechtere kwaliteit van leven vergeleken met vrouwen en niet-klassiek aangedane mannen. Leeftijd bleek een belangrijke voorspeller voor de kwaliteit van leven, waarbij de daling van de kwaliteit van leven scores opnieuw het duidelijkst was in

klassiek aangedane mannen. Daarnaast was er een duidelijke correlatie tussen pijnscores en kwaliteit van leven. Een opvallende bevinding was dat pijn ook veelvuldig werd gerapporteerd door vrouwen en niet-klassiek aangedane mannen, terwijl de typische Fabry-gerelateerde neuropathische pijn in deze groepen niet of zeer weinig voorkomt. Dit suggereert dat er naast neuropathische pijn ook andere pijnsoorten bij de ziekte van Fabry voorkomen. Een goede pijnanamnese en behandeling zijn daarom essentieel in de follow-up van patiënten met de ziekte van Fabry, zeker ook gezien de duidelijke relatie met de kwaliteit van leven.

Aangezien data over het natuurlijk beloop per fenotype en geslacht grotendeels ontbreken, hebben wij dit in **hoofdstuk 4** onderzocht. Ten eerste is met overlevingscurves het voorkomen van ziektecomplicaties in mannen en vrouwen met klassieke en niet-klassieke ziekte van Fabry in kaart gebracht. Hiervoor zijn de gegevens van vóór het eerste bezoek (*i.e.* de onbehandelde periode) van bijna 500 patiënten gebruikt. Mannen met een klassiek fenotype hadden een veel hoger risico op het ontwikkelen van complicaties in vergelijking met mannen met een niet-klassiek fenotype en vrouwen. Niet-klassieke mannen en klassieke vrouwen lieten ongeveer een gelijk beloop zien, terwijl vrouwen met niet-klassieke ziekte van Fabry slechts zelden ziektecomplicaties vertoonden. Naast de analyse van klinische complicaties hebben we ook de nierfunctie en linker ventrikel massa ten tijde van het eerste bezoek - en dus onbehandeld - van alle patiënten bestudeerd. Opnieuw lieten mannen met klassieke ziekte van Fabry een beduidend slechtere nierfunctie zien dan de andere patiënten. Er was geen verschil in nierfunctie tussen vrouwen en niet-klassieke mannen. Een klassiek fenotype was verder geassocieerd met een grotere linker ventrikel massa in zowel vrouwen als mannen. Cardiale fibrose - een teken van vergevorderde, irreversibele schade aan het hart - werd vaker gevonden in mannen met een klassiek fenotype én linker ventrikel hypertrofie. Opvallend was dat in vrouwen er geen relatie was tussen de aanwezigheid van linker ventrikel hypertrofie en cardiale fibrose, waarmee duidelijk is geworden dat vrouwen ook cardiale fibrose kunnen ontwikkelen in de afwezigheid van linker ventrikel hypertrofie.

In **hoofdstuk 5** hebben we met behulp van gegevens van 293 behandelde patiënten onderzocht welke factoren voorspellend waren voor een goed of minder goed effect van enzymtherapie. Niet onverwachts resulteerde een hogere leeftijd, mannelijk geslacht en een klassiek fenotype in een hoger risico op het doormaken van klinische complicaties. Verder zijn het hebben doorgemaakt van klinische complicaties vóór het starten met enzymtherapie, een verhoogde linker ventrikel massa en verminderde nierfunctie ten tijde van starten met therapie waren geassocieerd met het vaker of sneller optreden van complicaties na start therapie, en dus een slechtere therapierespons. Daarnaast hangt de snelheid van de achteruitgang in nierfunctie na het starten van enzymtherapie af van de nierfunctie op baseline: mannen met een klassiek fenotype en een nierfunctie onder de 60 ml/min/1.73m² op baseline hadden een aanzienlijke sterkere daling dan mannen met een nierfunctie >60. Een andere belangrijke voorspeller voor het verloop van de nierfunctie was de aanwezigheid proteïnurie. Verder zagen we dat hoe groter de cardiale massa op baseline, hoe sterker de

afname in massa met enzymtherapie was. Omgekeerd bleek cardiale fibrose geassocieerd met een sterkere toename van de linker ventrikel massa gedurende behandeling. Concluderend zijn nierfunctie, proteïnurie, linker ventrikel massa en fibrose belangrijke voorspellers voor de respons op enzymtherapie. Starten met enzymtherapie vóór het optreden van irreversibele orgaanschade zou mogelijk kunnen leiden tot gunstigere uitkomsten.

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of er een verschil in het behandelings-effect is tussen agalsidase alfa (0.2 mg/kg per 2 weken) en agalsidase beta (1.0 mg/kg per 2 weken). De database is voor deze analyse aangevuld met klinische gegevens van ruim 100 patiënten uit Canada. In totaal zijn er daarmee bijna 400 patiënten geïnccludeerd. Ten tijde van start van enzymtherapie waren er aanzienlijke verschillen tussen de agalsidase alfa en agalsidase beta groep. Gecorrigeerd voor leeftijd, nierfunctie, linker ventrikel massa en het hebben doorgemaakt van complicaties vóór start van enzymtherapie werd er geen verschil in het optreden van complicaties gevonden tussen beide middelen. Dit werd bevestigd met een additionele analyse waarbij op basis van propensity scores patiënten waren gematched (pseudo-randomisatie). Wel waren er aanwijzingen voor een betere cardiale respons in de patiënten die behandeld werden agalsidase beta. Daarnaast was de daling van globotriaosylsphingosine (lysoGb3), de belangrijkste biomarker voor de ziekte van Fabry, sterker in patiënten die behandeld werden met agalsidase beta vergeleken met agalsidase alfa. Behandeling met agalsidase beta leidde vaker tot antistofvorming dan agalsidase alfa. Het hebben van antistoffen bleek echter geen negatieve invloed te hebben op de daling in het lysoGb3 in patiënten behandeld met agalsidase beta, terwijl patiënten die behandeld werden met agalsidase alfa en antistoffen ontwikkelden wel een duidelijk mindere lysoGb3 respons lieten zien. De meest waarschijnlijke oorzaak hiervoor ligt in het verschil in dosis waarmee patiënten behandeld worden.

De daling van lysoGb3 in mannen met een klassiek fenotype bij wie behandeling vóór ('vroeg' behandeling) of na ('late behandeling') de leeftijd van 25 jaar gestart werd, is vergeleken in **hoofdstuk 7**. Patiënten uit de 'vroeg' behandeling' groep bereikten een lagere lysoGb3 concentratie in het plasma gedurende behandeling met enzymtherapie dan patiënten uit de 'late behandeling' groep. Een jaar na start van enzymtherapie hadden twee keer zoveel patiënten uit de 'vroeg' behandeling' groep een lysoGb3 <20 nmol/l. Daarnaast werden antistoffen vaker gezien in patiënten uit de 'late behandeling' groep. Correctie van de lysoGb3 analyses voor de aanwezigheid van antistoffen veranderde de resultaten niet. Deze resultaten suggereren dat vroeg' behandeling met enzymtherapie in mannen met een klassiek fenotype resulteert in een betere biochemische respons.

In **hoofdstuk 8** hebben wij onze ervaring met het stoppen van enzymtherapie bij de ziekte van Fabry beschreven. Tussen 1999 en 2015 zijn er 75 patiënten gestart met enzymtherapie. Gedurende deze periode zijn er 21 patiënten gestopt met enzymtherapie. In de eerste tien jaar na de introductie van enzymtherapie waren de belangrijkste redenen voor staken over-

lijden of een zeer beperkte levensverwachting. Falen van de behandeling (*i.e.* aanzienlijke progressie van ziekte onder enzymtherapie) is in de jaren daarna een belangrijkere reden geworden om de behandeling met enzymtherapie te staken. Daarnaast is in acht patiënten, voornamelijk vrouwen, de behandeling op eigen verzoek gestaakt, meestal vanwege een disbalans tussen de ervaren baten en lasten van de behandeling. Wij concludeerden dat bij patiënten met eindstadium nier- en hartfalen staken van enzymtherapie overwogen zou moeten worden. De beslissing om te stoppen met enzymtherapie zal echter altijd op individuele basis gemaakt moeten worden met inachtneming van de ernst van de ziekte en de wensen van de patiënt.

Contributing authors

Marieke Biegstraaten

Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Study design, data interpretation, revision of manuscript of chapters 2-8.

Daniel G. Bichet

Department of Medicine, University of Montreal, Canada. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapter 6.

Perry M. Elliott

Department of Cardiology, St Bartholomew's Hospital, London and University College London, United Kingdom. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4-6.

Carla E. M. Hollak

Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Study design, data interpretation, revision of manuscript of chapters 2-8.

Derralynn A. Hughes

Department of Haematology, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, United Kingdom. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 3-7.

Mark Iwanochko

Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, Canada. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 3-7.

Aneal Khan

Department of Pediatrics, University of Calgary, Alberta, Canada. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapter 6.

Simon Körver

Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Study design, data analyses, data interpretation, first draft of manuscript of chapters 3.

André B. van Kuilenburg

Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 5-7.

Mirjam Langeveld

Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Study design, data interpretation, revision of manuscript of chapter 7.

Gabor E. Linthorst

Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4 and 8.

Atul Mehta

Department of Haematology, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, United Kingdom. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4-7.

Daniel Oder

Department of Medicine, Division of Nephrology and Fabry Center for Interdisciplinary Therapy (FAZIT), University Clinic Würzburg, Germany. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4-7.

Christoph Wanner

Department of Medicine, Division of Nephrology and Fabry Center for Interdisciplinary Therapy (FAZIT), University Clinic Würzburg, Germany. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4-7.

Oliver T. Watkinson

Department of Cardiology, St Bartholomew's Hospital, London and University College London, United Kingdom. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4-6.

Frédéric M. Vaz

Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 5-7.

Frits. A. Wijburg

Department of Pediatrics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands. Data acquisition, data interpretation, revision of manuscript of chapters 4 and 7.

Financial Support

The studies included in this thesis were supported by a grant (project number: 836011009) from ZonMW in the context of the 'Goed Gebruik Geneesmiddelen' program.

Financial support for the printing of this thesis was kindly provided by the Academic Medical Center, Gaucher Stichting, Hartstichting and Nierstichting.

Portofolio

PhD period: February 2014 – February 2017
 PhD supervisor: Prof. dr. C.E.M. Hollak
 PhD co-supervisor: Dr. M. Biegstraaten

	Year	ECTS
General courses		
The AMC World of Science	2014	0.7
Practical biostatistics	2014	1.4
Scientific writing for publication	2015	1.5
Clinical Epidemiology 2: Observational Epidemiology	2014	0.9
BROK	2015	0.9
Advanced topics in biostatistics	2016	2.1
Specific courses		
BLS/AED provider course	2015	0.1
English Advanced I, UVA-Talen	2015	4.3
Seminars, workshops and master classes		
Studiedag Weesgeneesmiddelen, het traject na Marketing Authorisation, Houten, The Netherlands	2014	0.3
Tweede Science in Transition Symposium, Amsterdam, The Netherlands	2014	0.3
Ruysch lectures, AMC	2014 - 2016	0.1
Spinoza lectures AMC	2014 - 2016	0.1
15 th International Postgraduate Course on lysosomal storage disorders, Nierstein, Germany	2016	1
Resident training	2014 - 2017	1
Presentations		
Elevator pitch: Enzyme replacement therapy and Fabry disease, which patients benefit? ACM-MDL meeting, Lunteren, The Netherlands	2015	0.5
Oral presentation: Preliminary baseline results of GGG project. EFWG meeting. Manchester, United Kingdom	2015	0.5
Oral presentation: Natural course of classical and non-classical Fabry disease: a large multicenter cohort study. ESN voorjaarssymposium. Groningen, the Netherlands	2016	0.5

	Year	ECTS
Oral presentation: Phenotype in Fabry disease males is associated with loss of renal function, not with left ventricular hypertrophy. AG&M PhD-students retreat. Garderen, The Netherlands	2016	0.5
Poster presentation: Characterization of classical and non-classical FD: a large multicentre cohort study. SSIEM 2016 symposium, Rome, Italy	2016	0.5
(Inter)national conferences		
ACM-MDL PhD retreat, Lunteren, The Netherlands	2015	1
4 th Fabry nephropathy update meeting. Manchester, United Kingdom	2015	0.5
ESN voorjaarssymposium	2015, 2016	0.5
AG&M PhD-students retreat, Garderen, The Netherlands	2016	0.5
SSIEM 2016 symposium, Rome, Italy	2016	1
Other		
Fabry patientendag (FSIGN), Almere, The Netherlands	2014, 2015	0.1
EFWG meeting, Manchester, United Kingdom	2015	0.1

List of publications

Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(6):832-42

Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jun 16;10:77

Arends M, Linthorst GE, Hollak CEM, Biegstraaten M. Discontinuation of enzyme replacement therapy in Fabry disease in the Dutch cohort. *Mol Genet Metab*. 2016 Feb;117(2):194-8

Arends M, Wanner C, Hughes DA, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CEM. Characterization of classical and non-classical Fabry disease: a large multicenter study. *JASN*. 2017 May;28(5):1631-1641

Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, Biegstraaten M, Hollak CEM, Langeveld M. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in male classical Fabry patients. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):157-161

Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, Watkinson OT, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Wanner C, Hollak CEM. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: analysis of prognostic factors. *PLOS ONE*, in press

Arends M, Simon Körver, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *JIMD*, in press

Dankwoord

Bijna drieënhalf jaar na het starten van mijn promotietraject is het dan eindelijk zover: mijn proefschrift is af! Ondanks de vele uren, dagen en maanden hard werken was mij dit alleen nooit gelukt. Ik heb fantastische hulp gehad van vele collega's, zowel binnen het AMC als tot ver buiten de landsgrenzen. Mijn dank gaat uit naar iedereen die op welke wijze dan ook heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Een aantal van hen wil ik hier graag in het bijzonder bedanken.

Prof. dr. C. E. M. Hollak, beste Carla, ik ben trots dat je mijn promotor bent. Ik heb veel respect voor je toewijding en bevoegdheid. Daarnaast bewonder ik je benadering van de geneeskunde in het algemeen, en de wetenschap in het bijzonder. Zonder jouw heldere, kritische blik zou dit proefschrift niet zijn wat het nu is.

Dr. M. Biegstraaten, beste Marieke, bedankt voor je begeleiding de afgelopen jaren. Bedankt ook voor de vele leuke uren sparren over statistiek en analyses. Je oog voor detail heeft onze manuscripten naar een hoger plan getild. Helaas voor de toekomstige promovendi zullen zij het zonder jou moeten doen, ik ben in ieder geval heel blij met jou als copromotor.

De overige leden van de promotiecommissie, prof. dr. Y. M. Smulders, prof. dr. H. R. Waterham, prof. dr. A. A. M. Wilde, prof. dr. A. H. Zwinderman en dr. G. E. Linthorst wil ik hartelijk bedanken voor het zitting nemen in de promotiecommissie. Dr. R. H. Lachman, it is a great honor that you are willing to participate in my thesis committee.

I would also like to thank prof. dr. Derralynn A. Hughes, prof. dr. Atul Mehta, prof. dr. Christoph Wanner and their colleagues from London and Würzburg for their collaboration, without their efforts it would not have been possible to establish a unique cohort of more than five hundred Fabry patients. In addition, I would like to thank dr. Sandra Sirrs, prof. dr. Michael West and all other CFDI investigators for working together on expanding this cohort even further.

Dank ook aan mijn AMC collega's van de afdeling erfelijke stofwisselingsziekte van zowel de interne als kindergeneeskunde en het lab genetisch metabole ziekte. Uiteraard wil ik ook alle Fabry patiënten bedanken. Niet alleen voor hun deelname aan de vele wetenschappelijke onderzoeken, maar ook voor de leerzame ervaring die ik op de polikliniek heb opgedaan.

Verder wil ik al mijn huidige én ex-collega's, vrienden, familie en mijn vriendin Kim bedanken voor hun steun de afgelopen jaren én voor de grote bijdrage die zij geleverd hebben aan de ontzettend mooie en gezellige tijd. Bedankt!